L. Bräuer

Berlijn 1980

Aussagefähigkeit venenverschlußplethysmographischer Untersuchungen für die Prüfung von Arzneimitteln am Menschen, dargestellt am Beispiel einer therapeutischen Pilotstudie von Pyridinolkarbamat

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der

Medizinischen Fakultät des Wissenschaftlichen Rates

der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Dipl.-Med. Sylvia Bräuer, geb. am 30.04.54 in Berlin und
Dipl.-Med. Silke Petau, geb. Handschow, geb. am 13.05.54 in Berlin

Dekan: OMR Prof. Dr. sc. med. G. Ließ

Gutachter: 1. Prof. Dr. sc. med. Heine
2. OA Dr. sc. med. H. Schmidt
3. Dr. med. F. Hachenberger

Berlin, im September 1979
Verteidigt am 6.5.80

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seitenzahl
1. Einleitung	1
1.1. Aufgabenstellung der Arbeit	1
1.2. Material und Methode	2
1.2.1. Pharmakologische Eigenschaften und Wirkungsweise von Pyridinolkarbamat	2
1.2.2. Patientenkollektiv	8
1.2.3. Prüfplan	10
1.2.4. Physiologische Grundlagen der Venenverschlußplethysmographie (VVP)	12
1.2.5. Plethysmographische Meßtechnik	20
2. Methodik	27
2.1. Anwendung der Quecksilber-Meßstreifen-Plethysmographie	27
2.1.1. Eichung der Meßeinrichtung	28
2.1.2. Durchführung der Messung	29
2.1.3. Registrierung	30
2.2. Auswertung der Plethysmogramme	31
2.2.1. Auswertung einer Plethysmogrammeinzelkurve	31
2.2.2. Ableitung der Parameter zur Auswertung der Meßwerte bei der reaktiven Hyperämie	34
2.2.3. Standardisierung	36
2.3. Übersicht über die zum Nachweis einer therapeutischen Wirksamkeit von Pyridinolkarbamat durchgeführten Berechnungen und statistischen Prüfungen	38
2.3.1. Die zur Untersuchung benutzten statistischen Methoden	38
2.3.2. Übersicht über den Ablaufplan der Untersuchung	41
3. Ergebnisse	59
3.1. Ergebnisse der Berechnungen mit den Gesamtgruppen A1, B1, A2, B2	60

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548910_0016

Seitenzahl

3.2. Ergebnisse der Berechnungen mit den Untergruppen A3 - A16 und B3 - B16 nach Unterteilung des Patientenkollektivs entsprechend der Korrelation zwischen dem relativen peak flow und der peak flow time 61
3.3. Ergebnisse bei Zusammenfassung der Werte der Therapiephase der sich entsprechenden Untergruppen von A und B 66
3.4. Zusammenfassende Beurteilung zu 3.1.-3.3. 67
3.5. Ergebnisse der Berechnungen mit den Teilgruppen AB10 - AB15 bei einer Gruppeneinteilung nach der peak flow time, AB16 - AB19 bei einer Einteilung nach relativem peak flow und AB20 - AB25 bei einer Einteilung nach absolutem peak flow 68
3.5.1. Ergebnisse der Berechnungen mit einer Gruppeneinteilung nach der Größe der peak flow time 68
3.5.2. Ergebnisse der Berechnungen mit einer Gruppeneinteilung nach der Größe des absoluten peak flow 74
3.5.3. Ergebnisse der Berechnungen mit einer Gruppeneinteilung nach der Größe des relativen peak flow 78
3.6. Zusammenfassende Beurteilung der unter 3.5. beschriebenen Ergebnisse 81

4. Diskussion 83
4.1. Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit von Pyridinolkarbamat 83
4.2. Empfehlung von Kriterien zur Planung von Untersuchungen zum Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit von Antiarteriosklerotika mit Hilfe der Plethysmographie 93
4.2.1. Prüfplanung 94
4.2.2. Durchführung der speziellen Methodik 98
4.2.3. Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit 100

Seitenzahl

4.2.4. Korrelation zwischen der Ruhedurchblutung und den plethysmographischen Meßwerten von absolutem peak flow, relativem peak flow, peak flow time und first flow 101

4.2.5. Auswertung der Ergebnisse 104

5. Zusammenfassung 105

6. Thesen 109

7. Übersicht über die Gruppenbezeichnungen 111

8. Literaturverzeichnis 115

9. Anhang I - XXVI

1. EINLEITUNG

1.1. Aufgabenstellung der Arbeit

Im Auftrag des Zentralen Arzneimittelausschusses (ZAA) für Arzneimittelverkehr der DDR wurde in der angiologischen Abteilung der II. Medizinischen Klinik der Charité die klinische Prüfung des Antiarteriosklerotikums Pyridinolkarbamat durchgeführt. Zur Erfassung der therapeutischen Wirksamkeit wurden 72 Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen der unteren Extremitäten plethysmographisch untersucht. Aufgabe dieser Arbeit war die Auswertung der vor und während der Arzneimittelprüfung angefertigten Plethysmogramme. Anhand der ermittelten Ergebnisse sollte die Verbesserung der Extremitätendurchblutung beurteilt werden. Die Auswertung sollte nach drei Gesichtspunkten erfolgen:

- Nachweisbarkeit einer therapeutischen Wirksamkeit des geprüften Arzneimittels
- Eignung der Plethysmographie für Langzeitstudien zur Erfassung von Durchblutungsänderungen unter einer antiarteriosklerotischen Therapie
- Eignung der vorgegebenen Prüfplanes für die statistische Analyse der Untersuchungsergebnisse.

In Auswertung der Ergebnisse sollten allgemeingültige Kriterien für die Planung und Durchführung plethysmographischer Untersuchungen zum Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit von Antiarteriosklerotika und analogen Arzneimitteln zur Therapie peripherer arterieller Durchblutungsstörungen erarbeitet werden.

1.2. Material und Methode

1.2.1. Pharmakologische Eigenschaften und Wirkungsweise von Pyridinolkarbonat

Das peptidische Arzneimittel, Pyridinolkarbonat, ist ein Pyridindialkylat, das von SHIBUYA 1962 (66) erstmalig synthetisiert wurde und unter dem Namen Anginin® und Prodectin® als Antiarteriosklerotikum auf dem internationalen Arzneimittelmarkt angeboten wird. Pyridinolkarbonat wurde 1966 in Japan und 1969 in Europa eingeführt.

1.2.1.1. Chemische Eigenschaften

Pyridinolkarbamat hat folgende Strukturformel (162):

Daraus kann die Summenformel: $C_{11}H_{15}N_5O_4$ abgeleitet werden. Die chemische Bezeichnung lautet: 2,6-Bis-(Hydroxymethyl)-pyridin-bis-(N-Methylkarbamat). Pyridinolkarbamat ist eine weiße, kristalline Substanz, die nahezu basisch reagiert, geruchlos und nicht hydroskopisch ist, ein Molekulargewicht von 2[illegible],26 und einen Schmelzpunkt von 136° - 138° C besitzt. Sie ist gut in Alkohol und Chloroform und schlecht in Wasser löslich. Die kristalline Form und ihre neutrale Lösung sind stabil.

1.2.1.2. Pharmakodynamische Eigenschaften

Auf der Grundlage tierexperimenteller Untersuchungen wurden antiarteriosklerotische, bradykininantagonistische und antiphlogistische Wirkungen angenommen (66, 110, 118, 143, 172).

Als Voraussetzung zum Nachweis einer antiarteriosklerotischen Wirksamkeit untersuchte SHIMAMOTO (142) die Entstehung der Arteriosklerose und postulierte ein tierexperimentelles Arteriosklerosemodell. Das Prinzip dieses Modells besteht darin, daß durch die einmalige Behandlung von Ratten mit Cholesterol, Endotoxinen und Katecholaminen die Endothelzellen der Gefäße charakteristisch im Sinne der Arteriosklerose verändert werden. An der Innenseite der Arterienwand sollen Unregelmäßigkeiten der Endothelfalten, ödematöse Schwellungen der Endothelzellen und ihrer plasmatischen Fortsätze, sowie eine Verdichtung und Verlängerung der Interzellularbrücken auftreten. Die dadurch verursachte Erweiterung der interepithelialen Poren soll zu einer ödematösen Durchtränkung der subendothelialen Räume führen. Außerdem soll durch diese Veränderungen die abstoßende Oberflächenaktivität der Endothelien gegenüber Thrombo- und Leukozyten gestört werden, so daß es zur Aggregation zellulärer Bestandteile an der Endotheloberfläche mit der Freisetzung von Mediatorensubstanzen kommt, welche den Vorgang der subendothelialen Ödembildung zusätzlich fördern.

Die beschriebenen Veränderungen entsprechen weitgehend dem Stadium I der Arteriosklerose, der Intimaquaddel. Die nachfolgenden Arteriosklerosestadien - Quellung, Nekrose, Atherom- und Ulcusbildung, einschließlich Verkalkung - können als Folgeerscheinung des Initialstadiums aufgefaßt werden, sind aber im Tierexperiment nicht untersucht worden (91).

Die antiarteriosklerotische Wirkung von Pyridinolcarbamat wäre so begründet, daß durch Vorbehandlung mit diesem Präparat die reflektorische Sammelung der Endothelzellen, die Verdickung und Verklumpung der Zellen und damit das Einfließen von Plasma infolge Vergrößerung der endothelialen Poren vermindert wird [140,141,154]. Dieser Schutz vor dem Einfließen des Plasmas soll durch Aufrechterhaltung des normalen Natriumgehaltes der Endothelzellen bedingt sein (108). In diesem Zusammenhang wird angenommen, daß die Aktivität einiger glykolytischer Enzyme (z.B. Phosphorylase, Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase) gefördert, sowie die Kontraktion von kontraktilen Proteinen gehemmt wird. Der Cholesterolspiegel soll nach tierexperimentellen Untersuchungen an Hühnchen (118) gesenkt werden. An Menschen hat sich jedoch eine Beeinflussung des Cholesterolspiegels nicht nachweisen lassen (52,142).

Durch Untersuchungen an Ratten (110), Mäusen (110), Hühnchen (118) und Kaninchen (172), die fett- und cholesterolreichen Futter erhielten, soll Pyridinolcarbamat atheromatöse Schädigungen der Gefäßwände weitgehend beseitigen und die Regeneration glatter Muskelfasern fördern.

Die klinischen Indikationen von Pyridinolcarbamat als Antiarteriosklerotikum leiten sich von den verschiedenen Manifestationen der allgemeinen Arteriosklerose ab.

Angegeben werden: periphere arterielle Durchblutungsstörungen,
die Arteriosklerosis obliterans,
chronisch-ischämische Herzerkrankungen,
Angina pectoris,
cerebrovaskuläre Erkrankungen
und andere Angioorganopathien.
(82,80,90,104,143,157)

1.2.1.3. Pharmakokinetik und Dosierung

In den pharmakokinetischen Eigenschaften von Pyridinolkarbamat fehlen bisher ausführliche Untersuchungen. In der Literatur (102) wird beim gesunden Menschen nach Ruhe einer Einmaldosis von 1 g Pyridinolkarbamat eine Halbwertzeit von 8 - 12 Stunden für die Elimination angegeben. Der durchschnittliche Spiegel der maximalen Blutkonzentration soll 11 µg/ml betragen und nach einer Zeit von etwa 4 Stunden erreicht werden.

Aufgrund der bisher vorliegenden pharmakokinetischen Untersuchungen sowie den Untersuchungen zur therapeutischen Wirksamkeit kann keine sichere Dosierung abgeleitet werden. In der Literatur wird ein empirisch ermittelter wirksamer Dosisbereich von 0,5 bis 2 g pro Tag angegeben. In der Regel wird mit einer Tagesdosis von 1 g, verteilt auf drei Einzeldosen, behandelt (6,159,23,75,135,162).

1.2.1.4. Nebenwirkungen

In der Literatur (98,100,117,159) wird in der Regel über eine ausgezeichnete Verträglichkeit von Pyridinalkarbonat berichtet. Als Nebenwirkungen werden leichte gastrointestinale Störungen, wie Nausea, Urechreis, Erbrechen, Diarrhöe, Kopfschmerz, Schwindelgefühl und Tachykardie, sowie gelegentlich allergische Reaktionen angegeben. Im Gegensatz dazu gibt es jedoch einige Berichte über kumulatorische Wirkungen, die auch bei 5 % des untersuchten Patientenkollektivs beobachtet wurden. Dieses Problem wird in der Dissertation von SCHUMAK ausführlich dargestellt (135).

1.2.2. Patientenkollektiv

Die Untersuchung wurde an 72 Männern im durchschnittlichen Alter von 63 Jahren mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen der unteren Extremitäten im klinischen Stadium II durchgeführt, wobei aus technischen Gründen die Plethysmogramme von nur 61 Patienten auswertbar waren.

In angiologischen Untersuchungen wurden an insgesamt 121 Beinen (rechtes und linkes Bein) Verschlüsse festgestellt. Dabei lassen sich 5 Verschlußtypen unterscheiden.

1. isolierter Oberschenkelverschlußtyp (O-Typ)
2. kombinierter Ober- und Unterschenkelverschlußtyp (OU-Typ)
3. kombinierter Becken-, Oberschenkel-, Unterschenkelverschlußtyp (BOU-Typ)
4. isolierter Beckenverschlußtyp (B-Typ)
5. isolierter Unterschenkelverschlußtyp (U-Typ)

Es wurde die in der Tabelle 1 aufgeführte Verteilung ermittelt.

	Anzahl	Prozent
O	35	28,9
OU	39	32,2
BOU	20	16,6
B	11	9,1
U	16	13,2
	121	100,0

Tabelle 1

Bei allen Patienten lagen Angiographien vor, die ein bis maximal zwei Jahre vor der Untersuchung angefertigt wurden. Die Ergebnisse der angiographischen Untersuchungen ergaben die in der Tabelle 2 dargestellte Verteilung von Arterienverschlüssen.

Gefäß	Zahl der Stenosen	Zahl der Verschlüsse
Aorta	4	-
A. iliaca comm.	17	15
A. iliaca ext.	5	4
A. fem.prof.	-	3
A. fem.sup.	10	74
A. poplitea	2	16
A. tibialis ant.	5	29
A. tibialis post.	5	25
	48	166

Tabelle 2

Die Häufigkeit der klinischen Stadien ist aus Tabelle 3 ersichtlich.

Stadium	Patientenzahl	Prozent
I	1	1,6
II	52	82,5
III	8	12,7
IV	2	3,2
	63	100,0

Tabelle 3

1.2.3. Prüfplan

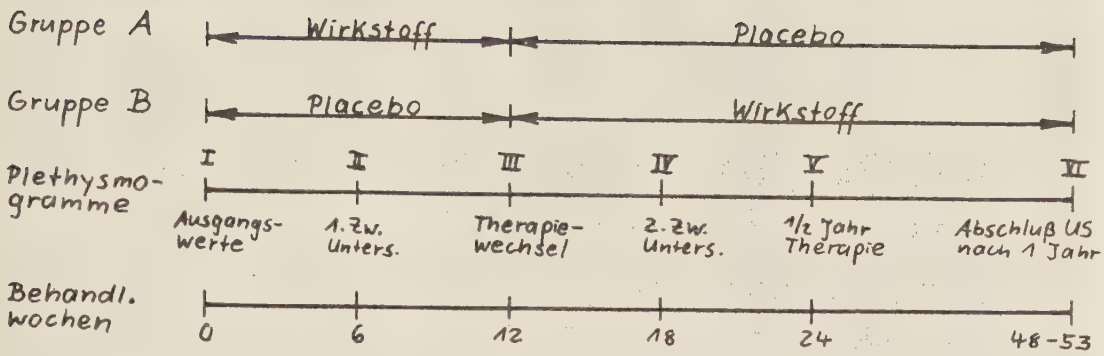


Abb.: 1 Schematische Darstellung des Prüfplans

Die Arzneimittel wurde nach der Methode des gekreuzten doppelblind Vergleiches geprüft. Dazu wurde das Patientenkollektiv in 2 Gruppen eingeteilt. Zur Gruppe A gehörten 31, zur Gruppe B 32 Patienten.

Gruppe A: Die Patienten wurden 3 Monate mit Pyridinolkarbamat behandelt. Danach erfolgte der Therapiewechsel, um die Patienten erhielten individuell unterschiedlich bis zur 51. bis 53. Behandlungswoche Placebo.

Gruppe B: Die Patienten erhielten 3 Monate Placebo und anschließend individuell unterschiedlich bis zur 48. bis 50. Behandlungswoche Pyridinolkarbamat.

Die Dosierung für Pyridinolkarbamat ist für beide Gruppen in den ersten vier Wochen 1,5 g/die, danach 1,0 g/die verteilt auf 3 Einzeldosen. Die Therapiekontrolle erfolgte mit Hilfe der VVP. Von jedem Patienten wurden 2 - 6 Plethysmogramme zu folgenden Zeitpunkten angefertigt:

Untersuchungsnummer

I — 1. Plethysmogramm: Ausgangswert vor der Therapie

II — 2. Plethysmogramm: Zwischenuntersuchung (1) nach 6 - 8 bzw. 9 -10 Wochen der Behandlung

III — 3. Plethysmogramm: Abschluß der ersten Behandlungsperiode nach 1/4 Jahr (11. - 12. Woche)
(= Ausgangswert für die 2. Behandlungsperiode)

T H E R A P I E W E C H S E L

IV — 4. Plethysmogramm: Zwischenuntersuchung (2) in der 2. Behandlungsperiode nach 16 - 19 Wochen bzw. 20 - 21 Wochen Behandlung insgesamt

V — 5. Plethysmogramm: Zwischenuntersuchung (3) 3 Monate nach Beginn der 2. Behandlungsperiode (23. - 28. Woche)

VI — 6. Plethysmogramm: Abschlußuntersuchung 48. - 56. bzw. 51. - 53. Woche nach Therapiebeginn (individuell unterschiedlich).

Der Therapiebeginn erfolgte bei beiden Gruppen während eines vierwöchigen stationären Aufenthaltes (Kur in Bad Elster). Anschließend wurde die Behandlung bis zum Therapiewechsel ambulant fortgesetzt. Der Therapiewechsel wurde wieder stationär durchgeführt (erneuter Kuraufenthalt von 4 Wochen). Die Weiterbehandlung erfolgte ambulant.

1.2.4. Physiologische Grundlagen der VVP

Die VVP ist eine Methode mit der die Durchblutung von Gliedmaßenabschnitten bestimmt werden kann. Gemessen wird die Vergrößerung des Volumens einer Extremität, die aus der Blockade des venösen Abstroms bei unverändertem arteriellem Zustrom resultiert. Die Vergrößerung des Volumens ist proportional dem arteriellen Zustrom. Dabei bleibt die Zunahme des Extremitätenvolumens unter venöser Okklusion solange linear wie der Füllungsdruck des venösen Speichers nicht den arteriellen Einstrom behindert. Mit dem Erreichen der maximalen Füllung des venösen Speichers kommt es zum Anstieg des Füllungsdruckes, also zum Abfall des arteriovenösen Druckgradienten und damit zu einer zunehmenden Behinderung des arteriellen Zustroms. Die Zunahme des Extremitätenvolumens erreicht ihr Maximum wenn der venöse Füllungsdruck gleich dem arteriellen Druck ist. Die Geschwindigkeit mit der das Maximum erreicht wird und seine Höhe lassen somit Aussagen über die arterielle Versorgung des Extremitätenabschnittes zu.

Die Zunahme des Extremitätenvolumens nach venöser Okklusion wird in Abhängigkeit von der Zeit registriert, wobei verschiedene Meßtechniken entwickelt wurden (ausführliche Beschreibung unter 1.3.3.).

1.2.1.1. Staudruck

Für die venöse Okklusion wird eine proximal von der Meßstelle angebrachte Blutdruckmanschette auf einen subdiastolischen Druck gebracht. SCHÜTZ (133) verwendet als Staudruck einen Binnendruck von 70 mm Hg. Nach seinen Untersuchungen ist der Staudruck ausreichend um optimale Ergebnisse zu erhalten. Er geht dabei von der Voraussetzung aus, daß der Druck bis zum Gliedmaßenkern um maximal 40 % abnimmt (56).

1.2.1.2. Vorbedingungen zur Messung

- Da eine Volumenänderung nur dann einer Druckänderung proportional ist, wenn die Temperatur konstant bleibt, ist es nötig, die Temperatur in der Umgebung des zu Untersuchenden konstant zu halten.
- Um einen ungehinderten Blutstrom zum Herzen zu gewährleisten, muß der Patient so gelagert werden, daß die Extremitäten in Herzhöhe liegen (133). Die Beine sollten leicht gespreizt und durchgedrückt werden. (15)
- Die Staumanschette muß kurz über dem Knie bzw. Ellenbogen und die Meßmanschette über dem größten Unterschenkel- bzw. Unterarmumfang angebracht werden (15).
- Zur Vermeidung einer Arbeitshyperämie durch Bewegung und zur vegetativen Adaptation an die ungewohnte Umgebung sollte der Patient vor Untersuchungsbeginn etwa 30 Minuten zu Untersuchungszwecken ruhen (15,63).
- Um eine Verfälschung des Ergebnisses zu vermeiden, ist eine mehrstündige Nüchternheit vor der Untersuchung angezeigt.

1.2.4.3. Bestimmung der Ruhedurchblutung

Die Ruhedurchblutung wird als Volumenszunahme der Extremität nach maximaler Okklusion unter völligen Ruhebedingungen gemessen. Die Normalwerte liegen für die Hand bei 1 bis 4 ml/min x 100 ml Gewebe. In Abhängigkeit von der angewandten spezifischen Untersuchungstechnik werden von den Untersuchern unterschiedliche Ergebnisse angegeben. Die Unterschiede sind jedoch nicht groß und liegen weitgehend im Streubereich (Tabelle 4).

Autor	Normalversion		arterieller Verschluß			Methode
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$		s	
WEINSTEIN	3,6	± 1,3	3,4	±	1,0	Wasser-VVP
STRAUSSER	3,6	± 1,2	4,5	±	1,6	Luft-VVP
HAHN	3,0	± 1,35	3,4	±	1,4	Wasser-VVP

Tabelle 4 (15)

Geringe Veränderungen der Durchblutung führen jedoch, wie aus der Literatur bekannt ist, noch zu keiner Veränderung der Ruhedurchblutung und können auch mit ihrer Messung nicht erfaßt werden. Ausführliche Untersuchungen hierzu wurden von SCHÜTZ (133), DOLLINGER (15), HESS (70), GOTTSTEIN (53), EHRINGER (34) u. a. durchgeführt.

1.2.4.1. Bestimmung des arteriellen Blutflusses mit Hilfe der reaktiven Hyperämie

Mit Hilfe der Messung der reaktiven Hyperämie ist es möglich durch Störungen der arteriellen Extremitätendurchblutung zu erkennen, die noch zu keiner Verschlechterung der Ruhedurchblutung führen. Die Messung der VVP nach reaktiver Hyperämie erfolgt so, daß die proximal von der Meßstelle angelegte Blutdruckmanschette kurzzeitig auf einen übersystolischen Druck gebracht wird. Als optimale Zeitdauer für die Drosselung des arteriellen Zustroms wurde von BOLLINGER (15) eine Zeit von 3 bis 5 Minuten ermittelt. Nach Beseitigung des Manschettendruckes erfolgt reflektorisch der als reaktive Hyperämie bezeichnete vermehrte Blutzustrom. Die Größe und der zeitliche Ablauf der reaktiven Hyperämie sind u.a. abhängig vom funktionellen Zustand der im Untersuchungsgebiet liegenden Arterien. Mit dieser Untersuchung wird eine Durchblutungssituation simuliert, die einer Bewegung bzw. Arbeit der Extremität entspricht. Auf diese Weise wird eine erst bei Belastung auftretende Kanal(un)durchblutung (Claudicatio intermittens) mit der VVP erfaßbar. Somit wird durch die VVP bereits das Stadium II der peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen nach FONTAINE erfaßbar (Abbildung 2).

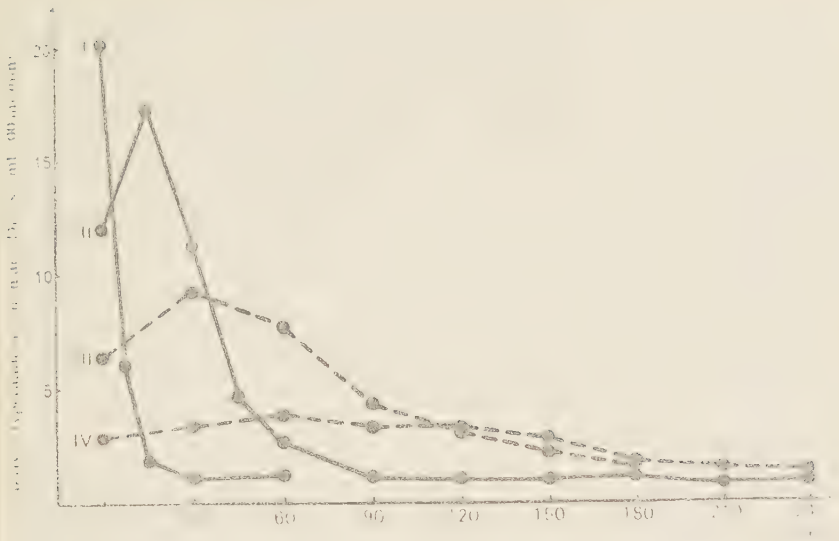


Abb. 2. *Zeitlicher Ablauf der reaktiven Hyperämie nach 3 Minuten arterieller Drosselung an der Wade in Abhängigkeit vom Schweregrad der Durchblutungsstörung.*

I: Gefäßgesunde Versuchsperson.
II: Patient mit Verschluß der A. iliaca communis im frühen Stadium II nach FONTAINE (lange freie Gehstrecke).
III: Patient mit Verschluß der A. femoralis superficialis im späten Stadium II (kurze freie Gehstrecke).
IV: Patient mit Verschluß der A. femoralis superficialis und beginnender Gangrän an der Großzehe.
Je schwerer die Durchblutungsstörung ist, desto niedriger ist der Spitzendurchfluß und desto später wird er erreicht. Bei der gefäßgesunden Versuchsperson fallen «first» und «peak flow» zusammen.

Die Differenz der VVT nach reaktiver Hyperämie liegen bei Gefäßgesunden zwischen 15 und 25 ml/min x 100 ml Gewebe. In der Literatur werden leicht differente Werte angegeben (Tabelle 5).

Autoren		Werte der reaktiven Hyperämie (ml Blut/min x 100 ml Gewebe)
[illegible]	1968	22,1 ± 3,5
[illegible]	1968	16,1
[illegible]	1968	21,9
[illegible]	1970	14,9 ± 3,05
BACHEL	1972	19,5 ± 2,6

1.2.4.5. Vor- und Nachteile der VVP

1.2.4.5.1. Von BOLLINGER (15) werden folgende Vorteile angegeben:

- unblutige Messung
- große Haßhäufigkeit in kurzen zeitlichen Abständen (3 Messungen pro Minute)
- rote Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse

1.2.4.5.2. Nachteile sind folgende:

- Eine getrennte Bestimmung der Haut- und Muskeldurchblutung ist nicht möglich.
- Der Anteil der nutritiven Durchströmung an der gesamten Perfusion eines Gliedmaßensegmentes ist nicht erfaßbar.

1.2.4.6. Fehlerquellen bei der Durchführung der VVP

- Die Manschette für den venösen Stau behindert auch den arteriellen Einstrom.
- Der subdiastolische Staudruck bewirkt keine totale venöse Okklusion (23,96).
- Die Steigerung des Venendruckes bei Füllung der venösen Speicher kann initial zu einer Beeinflussung des arteriellen Einstroms führen, da an den Extremitäten eine Arterie topographisch in unmittelbarer Beziehung zu 2 Venen steht (8).
- Eine absolute Temperaturkonstanz ist nur schwer realisierbar.
- Die Stimmungslage des Patienten kann das Meßergebnis beeinflussen (33).
- Die Meßergebnisse können durch Ödeme verfälscht werden, welche die Volumenschwankungen nach venöser Okklusion dämpfen.

Es ist zu beachten, daß bei Addition aller Fehler die Meßgenauigkeit der VVP zu ca. 10 - 15 % herabgesetzt wird.

1.2.5. Plethysmographische Meßtechnik

Die Plethysmographie ist eine der ältesten Methoden zur Messung des Blutflusses. Die Begründung ihres Prinzips geht bis ins 18. Jahrhundert zurück (SWAMMERDAM 1737 [155]). Sie wurde von LEHMANN 1898, BRODIE und RUSSEL 1905, CELANDER, DAHN (32), [illegible], GREENFIELD, HESS (69) um 1950/60, ENGER (41,42), [illegible] 1962, BARBEY 1963, HACKEL 1972, WHITNEY 1949 (167) und BARENDSEN 1971 (39) weiterentwickelt und wird heute als EKG- gesteuerte VVP (semikontinuierliches Verfahren der Widerstandsplethysmographie nach BARENDSEN [39]) angewandt. Der Ausdruck Plethysmographie wird für die Technik des Messens von Volumenänderungen, die durch Änderungen in der Durchströmung der Gefäße hervorgerufen werden, in verschiedenen Körperbereichen und besonders an den Extremitäten gebraucht (TITOW 1932 [156], LOOKE 1937 [99], KALIN 1939 [92], GLASER 1949, DAUÖDOW 1955). Mit ihrer Hilfe ist es möglich, Aussagen über die periphere Zirkulation zu machen.

Die Volumenänderungen können durch Plethysmographen mit unterschiedlichen Registrierungsprinzipien erfaßt werden:

1. Mechanischer (Transmissions-) Plethysmograph
1.1. Klassischer Plethysmograph (Wasser- und Luft- Plethysmograph)
(2,32,35,43,70,72,73,74,78,79,96,111,136,137,146,149,167)
1.2. Druckplethysmograph (SCHRÖDER [132,149] , ENGER [42] , HACKEL [46,62,63,65]).
1.3. Gravimetrischer Plethysmograph (78)
2. Photoelektrischer Plethysmograph (111,114)
3. Elektrischer Plethysmograph (111)

3.1. Dielektrischer oder Kapazitätsplethysmograph (45,166)
3.2. Widerstandsplethysmograph (9,176,177), spezielle Anwendung: Quecksilbermeßstreifenplethysmograph (68,109,167)
3.2.1. Kontinuierliches Verfahren nach WHITNEY (167)
3.2.2. Semikontinuierliches Verfahren (EKG-gesteuerte VVP "periflow" nach BARENDSEN 1971 39)

Bei den Untersuchungen zu vorliegender Arbeit mit dem von WHITNEY entwickelten Verfahren der mercury strain gauge - Plethysmographie (Widerstandsplethysmographie) erfolgten, soll auf das Prinzip und die Vor- und Nachteile der Widerstandsplethysmographie, speziell der Quecksilber-Dehnungsmeß-Plethysmographie näher eingegangen werden.

Widerstandsplethysmographie

Definition: Die Volumenänderung eines Extremitätenabschnittes wird als Änderung des elektrischen Widerstandes des Gewebes erfaßt und registriert. (Abbildung 3)

Grundlage der Widerstandsplethysmographie bildet die Annahme, daß lebendes Gewebe als elektrischer Leiter mit Lonenleitfähigkeit aufgefaßt werden kann. Als Kriterium der Durchblutungsänderung dient die Schwankung des gesamten elektrischen Widerstandes des zu untersuchenden Organs. Letztere bedeutet die Widerstandsplethysmographie darauf, daß der elektrische Widerstand eines Gewebes eine Funktion seines Volumens ist (GRIMNOR 1950 109 , HERRMANN u.a. 1964 68). Der Widerstand wird während der venösen Okklusion registriert (Ruhedurchblutung).

Vorteile:

- Durch die Befestigung der leichten Elektroden auf der Körperoberfläche wird der lokale und gesamte Blutkreislauf nicht verändert und die Untersuchungsfreiheit kaum eingeschränkt.
- Die Widerstandsplethysmographie kann für die Registrierung von Volumenänderungen einer bedeutend größeren Zahl von Organen oder Körperteilen als die mechanische oder photoelektronische Plethysmographie verwendet werden.

Nachteile:

- Der elektrische Widerstand ist von vielen, mehrer zu berücksichtigenden Faktoren abhängig. Das ist die Ursache einiger Fehler.
- Die verwendeten Geräte besitzen einen komplizierten Aufbau und sind teuer.

Quecksilber-Dehnstreifen-Plethysmographie

- Kontinuierliches Meßverfahren (nach WHITNEY 1952)

Die Grundlage der Quecksilber-Dehnstreifen-Plethysmographie bildet die Bestimmung der Volumenänderung eines Extremitätenabschnittes über die Änderung des elektrischen Widerstandes der Umfangmessung. Diese Methode wurde 1952 erstmals von WHITNEY beschrieben.

Meßprinzip: Die Volumenänderung des Extremitätenabschnittes führt zu dessen Umfangänderung, wodurch ein um die Extremität gelegter Meßgummi, der mit Quecksilber gefüllt ist, gedehnt wird. Die dadurch bedingte Querschnittsverringerung des Quecksilberfadens bewirkt eine Änderung seines elektrischen Widerstandes, die registriert wird. (Abbildung 4)

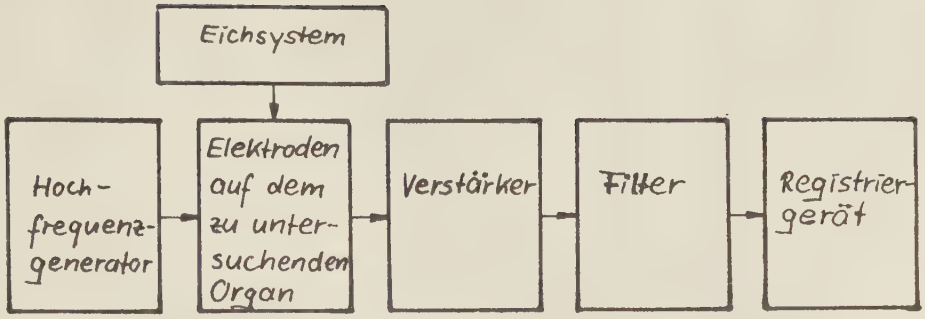


Abb.: 3 -Block-Schema-
Aufbau eines Widerstandsplethysmographen

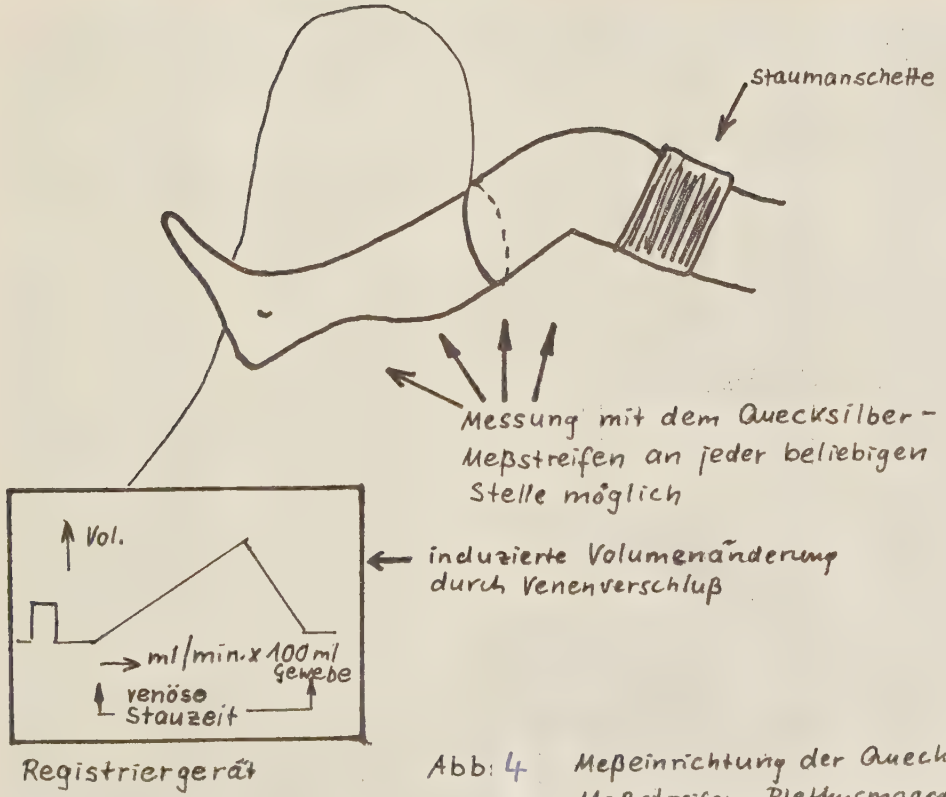


Abb: 4 Meßeinrichtung der Quecksilber-Meßstreifen-Plethysmographie

Die allgemeinen Vor- und Nachteile der VVP treffen auch für die Quecksilber-Meßstreifen-Methode zu.

Zu besonderen müssen bei der Anwendung dieser Methode folgende Fehlerquellen beachtet werden:

- Der Drahtwiderstand r_y bleibt unbeachtet.
- Es besteht eine Distanz zwischen den Enden der Meßstreifen. (Diese beiden Fehler heben sich fast auf.)
- Das Gewebe wird während der Volumenzunahme des Extremitätenumfanges durch den Meßstreifen etwas komprimiert.
- Ebenso geht ein Teil der Volumenzunahme der Extremitätenumfangsänderung als Spannungszunahme des Meßgummis verloren (Das ist abhängig von e = elastische Kraft für eine Längeneinheit des Meßstreifens).

Der systematische Fehler der mechanischen Eichung an der Unterschenkel beträgt 0,04 (0,73 - 0,90) ≙ 15 %.

Der Begriff "kontinuierliches Meßverfahren" wird im Gegensatz zur EKG- gesteuerten VVP, der eine semikontinuierliche Messung zugrunde liegt, gebraucht. Er besagt, daß die venöse Okklusion ohne Unterbrechung über den gesamten Meßzeitraum beibehalten wird. Bei allen bisher beschriebenen Methoden kam dieses Meßverfahren zur Anwendung.

- Semikontinuierliches Meßverfahren
(EKG- gesteuerte VVP "periflow" strain-gauge-Messung nach BARENDSEN 1971 [39]).

Eine Gruppe BARENDSEN (39) die EKG- gesteuerte semikontinuierliche Methode der VVP ein. Sie ist eine Weiterentwicklung der von WHITNEY (167) beschriebenen Quecksilber-Meßstreifen-Methode, deren allgemeines Meßprinzip beiden Methoden zugrunde liegt. Für die Anwendung der EKG- gesteuerten strain-gauge-Messung wählt der 1977 entwickelte Venenverschlußplethysmograph ("periflow"-Meßstreifen) zur Verfügung (39).

Die semikontinuierliche Messung des peripheren Schlagvolumens basiert darauf, daß die venöse Okklusion zur Entlastung des peripheren Kreislaufs mit rhythmischer Unterbrechung durchgeführt wird. Beginn und Ende einer Venenokklusionsphase wird durch Impulse ausgelöst, die von der Spitze der R-Zacke des EKG's abgeleitet werden. Die Dauer der venösen Okklusion und der intermittierenden Erholungsphasen ist beliebig einstellbar und wird durch Auszählung der R-Zacken über einen Computer gesteuert. Die Messung wird in der Regel über 5 Herzschläge durchgeführt. Die venöse Okklusion wird dabei für die Dauer von 3 Herzschlägen angelegt und die Erholungsphase erstreckt sich über 2 Herzschläge. Die Ventile der Luftdruckmanschetten werden elektromagnetisch gesteuert. Der Manschettendruck läßt sich bis auf 300 mm Hg einstellen (gleichzeitig für die arterielle Okklusion nutzbar). Für Okklusion bzw. Öffnung werden 0,01 Sekunden benötigt. Dieser Meßzyklus ist beliebig oft wiederholbar. Auf diese Weise ist es möglich, Messungen so lange wie nötig durchzuführen, ohne daß die Durchblutungsverhältnisse, insbesondere in der peripheren Strombahn, gestört werden. Die arterielle Okklusion ist auf 1 bis 10 Minuten einstellbar. Sie erfolgt kontinuierlich. Die Volumenänderungen werden über die Kopplung des Quecksilber-Meßstreifens mit einem Rechner erfaßt, dessen Ergebnisse Volumenprozentänderungen sind. Sie werden von einem Computer aufgezeichnet und die Ergebnisse der Messungen sind sofort ablesbar. (Abbildung 5)

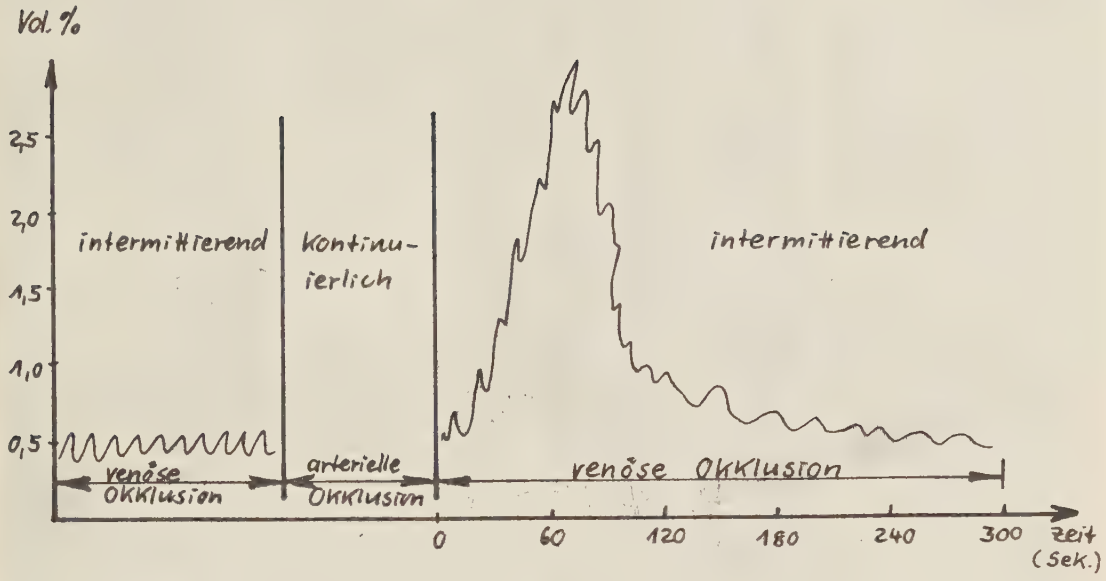


Abb.: 5 Schematische Kurvendarstellung - EKG-gesteuerte Plethysmographie
venöse Okklusion: intermittierend (3 Herzschläge Stauung, 2 Herzschläge Erholung) bei 50 mm Hg
arterielle Okklusion: 3 oder 5 Minuten, bei 260 mm Hg

Vorteile:

- Durch die semikontinuierliche Messung wird das Auftreten von Lücken, die durch langen venösen Stau bedingt sind, vermindert. Damit wird eine erhebliche Fehlermöglichkeit ausgeschaltet.
- Es ist eine sehr schnelle Diagnosestellung möglich.
- Die Messungen sind einfach und jederzeit wiederholbar.
- Die Untersuchung bringt eine geringe Belastung für den Patienten.
- Es ist eine exakte Bestimmung des peripheren Schlagvolumens möglich.
- Die Methode bringt Aussagen über die arterielle Gefäßsituation und die venöse Strömungsdynamik.

2. METHODIK

2.1. Anwendung der Quecksilber-Meßstreifen-Plethysmographie

Bei der Durchführung der plethysmographischen Untersuchungen zum Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit von Pyridinolcarbamat wurde die Quecksilber-Meßstreifen-Plethysmographie nach WHITNEY (167) angewandt (siehe 1.2.5.)

2.1.1. Eichung der Meßeinrichtung

Die Meßeinrichtung des Gerätes besteht aus dem den Quecksilberstreifen enthaltenden Meßgummi mit Kupferansatzstücken und der Wheatstoneschen Brücke. Zur Eichung mußte der Quecksilber-Meßstreifen für die entsprechenden Umfangsgrößen der Extremitätenabschnitte genormt werden. Zu diesem Zweck wurde der Gummi mit einem Gewicht von 20 g belastet und ermittelt, bei welchem Zylinderumfang der Meßstreifen unter der Dehnung fest anliegt (= y). Nun wurde die Brücke auf Null abgeglichen.

Zur Eichung wurde durch Umdrehung einer Mikrometerschraube die Länge des Meßstreifens um 1 mm gedehnt. Bei Registrierung ergab sich eine Eichtreppe. Die erhaltenen Treppenausschläge wurden ausgemessen und in die Formel eingetragen. (siehe 2.2.1.)

2.1.2. Durchführung der Messung

Zur Beurteilung der Durchblutung wurden nach durchgeführter Eichung von jedem Patienten 3 Ruhewerte und 8 Werte nach Lösen der arteriellen Okklusion gemessen. Nach entsprechender Vorbereitung des Patienten (siehe 1.2.4.) wurde der venöse Stau unter einem Druck von 60 mm Hg angelegt. Es wurden nacheinander 3 Ruhewerte aufgezeichnet. Dann erfolgte die arterielle Okklusion für die Dauer von 3 Minuten. Der arterielle Staudruck betrug 250 mm Hg. Nach Lösen der arteriellen Stauung wurde unter Beibehaltung des venösen Staudruckes (60 mm Hg) die reaktive Hyperämie nach 5, 20, 40, 60, 90, 120, 150 und 180 Sekunden gemessen. Ein Plethysmogramm setzte sich somit aus 11 Einzelkurven zusammen. Jede Einzelkurve mußte gesondert ausgewertet werden (siehe 2.2.1.).

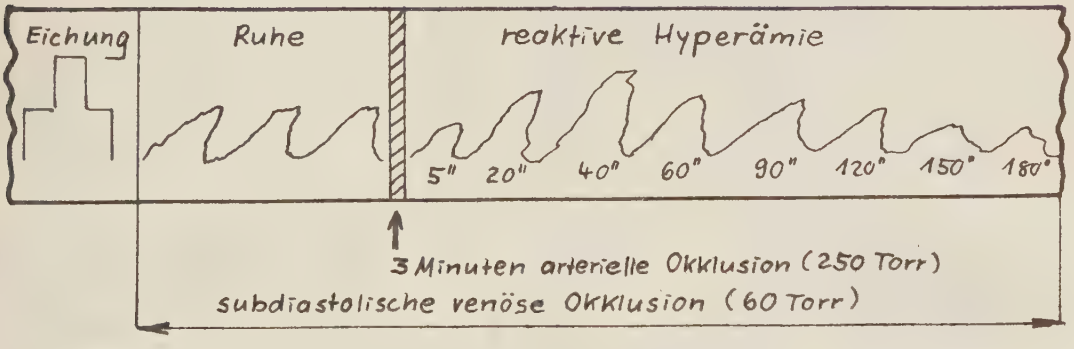


Abb.: 6 Schematische Darstellung eines Plethysmogramms

2.1.3. Registrierung

Die Grundlage bildete das allgemeine Meßprinzip der Quecksilber-Meßstreifen-Methode. Die Registrierung der Änderung des elektrischen Widerstandes des Quecksilbers erfolgte über eine Wheatstonesche Brückenschaltung, in der ein Stromfluß erzeugt wurde. Die dadurch verursachte Spannungsänderung wurde auf einem EKG-Gerät aufgezeichnet.

2.2. Auswertung der Plethysmogramme

2.2.1. Auswertung einer Plethysmogrammeinzelkurve

Berechnung der Faktoren E:

$$D = \frac{261}{U - E}$$

U = Umfang (cm)

E = Eichhöhe (cm)

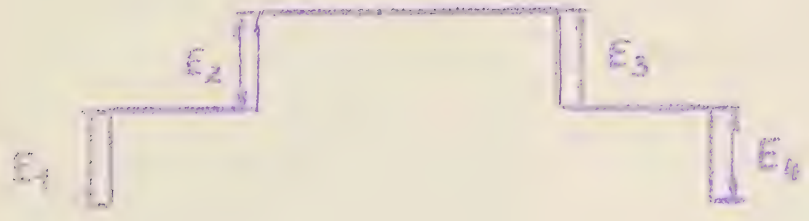
$$U = y - gap$$

y = Umfang, um den der Meßstreifen bei einer Belastung von 20 g herumpaßt (mm)

gap = Überlappung der Elektrodenenden (mm) (aus Plethysmogramm)

$$E = \frac{E_1 + E_2 + E_3 + E_4}{4}$$

Eichkurve im Plethysmogramm (Eichtreppe)



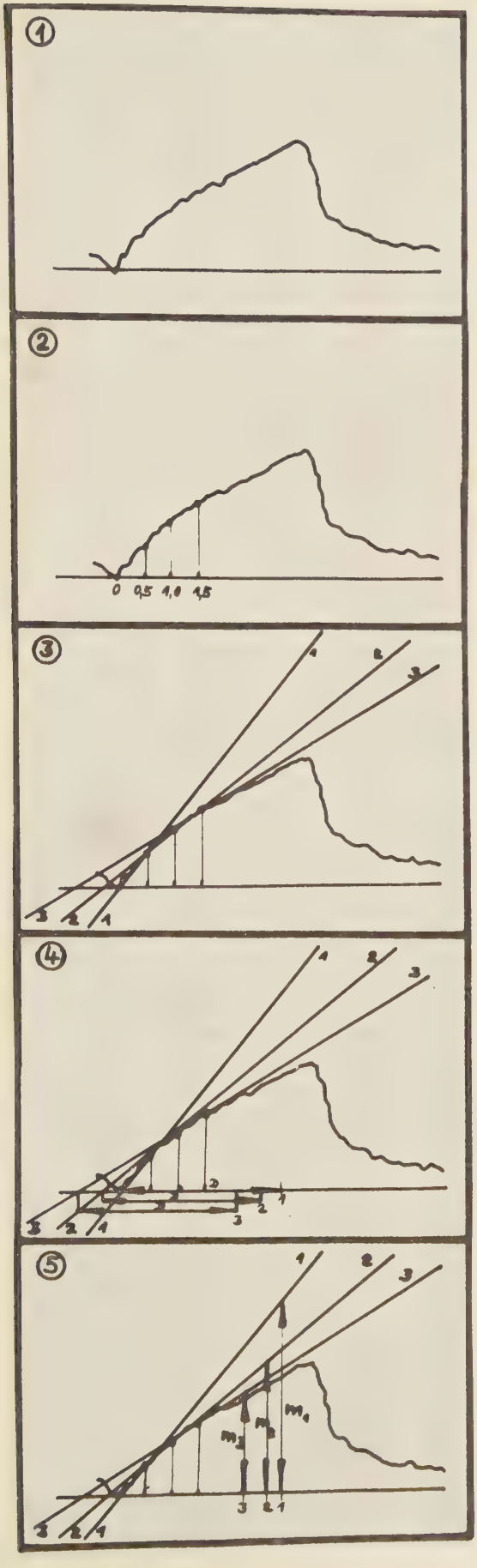


Abbildung 7

Auswertung der Plethysmogramme

1. Einzeichnen der Basislinie der Kurve mit Nullpunkt

2. Vom Nullpunkt auf der Basislinie 0,5, 1,0 und 1,5 cm abtragen und in Verlängerung nach oben die Punkte auf der Kurve einzeichnen

3. Einzeichnen von 3 Tangenten zwischen den einzelnen Punkten:
   1) zwischen 0-Punkt und 0,5-Punkt der Kurve
   2) zwischen 0,5 und 1,0 der Kurve
   3) zwischen 1,0 und 1,5 der Kurve

4. Abtragen des errechneten D auf der Basislinie für jede Gerade getrennt:
   1) D_1=abgetragen ab Schnittpunkt Gerade 1 mit Basislinie
   2) D_2=abgetragen ab Schnittpunkt Gerade 2 mit Basislinie
   3) D_3=abgetragen ab Schnittpunkt Gerade 3 mit Basislinie

   $D_1 = D_2 = D_3 = D$

5. Endpunkt von z.B. D_1 wird jetzt senkrecht nach oben ver-

längert, bis Gerade 1 geschnitten wird. Der Abstand zwischen dem nun entstandenen Punkt auf der Gerade 1 und dem Endpunkt von D_1 auf der Basislinie entspricht dem Durchblutungswert ml/min/100 ml Gewebe. Die Werte m_2 und m_3 ermittelt man ebenso (Endpunkt D_2/Gerade 2 bzw. Endpunkt D_3/ Gerade 3). Aus den Durchblutungswerten bildet man den Mittelwert.

$$m = \frac{m_1 + m_2 + m_3}{3}$$

2.7.7. Ableitung der Parameter zur Auswertung der Meßwerte der reaktiven Hyperämie

Werden die ermittelten Stromzeitvolumina eines Plethysmogramms nach Lösen der arteriellen Okklusion in Abhängigkeit vom Messzeitpunkt graphisch dargestellt, entsteht die sogenannte Hyperämiekurve. Sie besitzt in Abhängigkeit vom Schweregrad der Durchblutungsstörung einen typischen Verlauf (siehe auch 1.2.4.). Da das untersuchte Kollektiv aus gefäßkranken Patienten bestand, wurde ihr Verlauf in der Abbildung 8 verallgemeinert dargestellt.

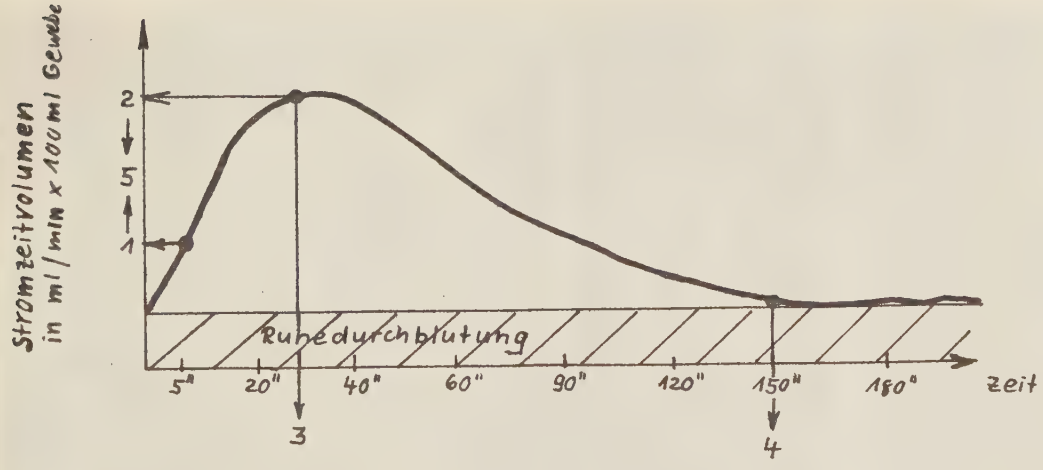


Abb.: 8 Schema einer Hyperämiekurve mit Darstellung der Parameter
1 - first-flow (ml/min x 100 ml Gewebe)
2 - peak-flow (ml/min x 100 ml Gewebe)
3 - peak-flow-time (Sekunden)
4 - Abklingzeit der reaktiven Hyperämie (Sekunden)
5 - peak-flow-Index = $\frac{\text{first-flow}}{\text{peak-flow}}$

Anhand einer Hyperämiekurve können fünf Parameter abgeleitet werden:

1. first flow = die erste nach Lösen der arteriellen Okklusion gemessene Durchblutung

2. peak flow = maximal erreichte Durchblutung

3. peak flow time = Zeit zwischen Ende der arteriellen Okklusion und Erreichen der maximalen Durchblutung

4. Abklingzeit der reaktiven Hyperämie bis zum Wiedererreichen von Ruhewerten.

5. peak flow-Index = Quotient aus first flow und peak flow.

2.2.2. Standardisierung

Die Werte der Ruhedurchblutung aller untersuchten Patienten variierten von 0,5 - 8,9 ml/min x 100 ml Gewebe. Um eine bessere Vergleichbarkeit der Meßwerte zu erhalten, war es deshalb erforderlich, alle nach Lösen der arteriellen Okklusion gemessenen Werte auf die Werte der Ruhedurchblutung zu beziehen. Dazu wurde jeder Wert der reaktiven Hyperämie ins Verhältnis zum entsprechenden Ruhewert gesetzt und auf den Ruhewert gleich 1 standardisiert. Der auf diese Weise errechnete relative peak flow - im Gegensatz zum absoluten peak flow - stellt somit ein Vielfaches der Ruhedurchblutung dar. Bei dem gemessenen Vorgehen wird davon ausgegangen, daß eine direkte Beziehung zwischen den Werten der reaktiven Hyperämie und den Werten der Ruhedurchblutung besteht. Den Beweis dafür liefert die Berechnung der Korrelation ($r = 0,441$ bei $p < 0,1$ %) zwischen den Anfangswerten I des absoluten peak flow und der Ruhedurchblutung (siehe Abbildung 9).

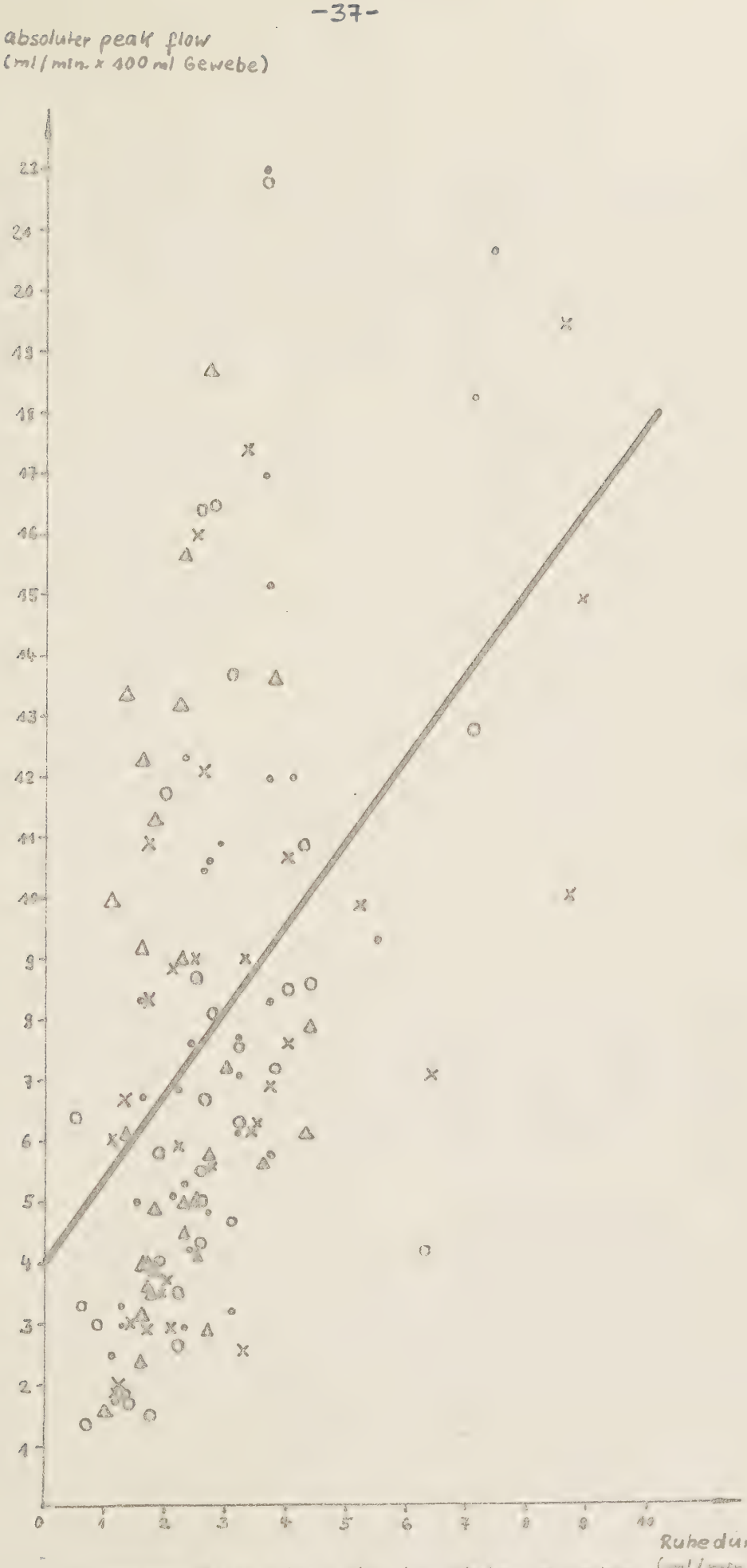


Abb. 9: Graphische Darstellung der Korrelation zwischen absolutem peak flow und Ruhedurchblutung.
• Gruppe A1 O Gruppe B1 $y = 4{,}003 + 1{,}408x$
x Gruppe A2 Δ Gruppe B2 Korrelation $r = 0{,}441$
bei $p < 0{,}1\%$

2.3. Übersicht über die zum Nachweis einer therapeutischen Wirksamkeit von Pyridinolkarbamat durchgeführten Beobachtungen und statistischen Prüfungen

2.3.1. Die zur Untersuchung benutzten statistischen Methoden (54, 164)

I. Berechnung des arithmetischen Mittels ($\bar{x}$), der Standardabweichung (s) und des Standardfehlers ($s_{\bar{x}}$) nach den folgenden Gleichungen:

a) $$\bar{x} = \frac{\sum_i x_i}{n}$$

b) $$s = \sqrt{\frac{SAQ}{n-1}}$$

$$SAQ = \sum_i (x_i - \bar{x})^2$$

c) $$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}} = \sqrt{\frac{SAQ}{n(n-1)}}$$

x_i = beobachtete Einzelwerte

n = Anzahl der Einzelwerte

SAQ = $\sum$ der Abweichungsquadrate

II. Signifikanzprüfung mit dem t-Test

Bei dem Vergleich zweier Mittelwerte wird geprüft, ob die Mittelwerte $\bar{x}_1$ und $\bar{x}_2$ zweier Stichproben voneinander nur zufällig oder signifikant abweichen. Nach der folgenden Gleichung wird $\hat{t}$ berechnet und mit dem Tafelwert t verglichen.

$$\hat{t} = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{s_d} \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}} \qquad s_d = \sqrt{\frac{SAQ_1 + SAQ_2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

Ist der errechnete Wert $\hat{t}$ größer als der Tafelwert t, besteht zwischen den Mittelwerten ein signifikanter Unterschied.

III. F-Test

Die Voraussetzung für die Gültigkeit des t-Testes wird mit dem F-Test geprüft, ob zwischen den Verteilungen der ver-

nifikanten Mittelwerte kein signifikanter Unterschied besteht. Die Berechnung erfolgt nach der folgenden Formel durch einseitige Fragestellung, so daß stets geprüft wird, ob $s_1^2 > s_2^2$.

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2}$$

s_1^2, s_2^2 = Streuung der Einzelwerte der 1. und 2. Stichprobe

Ist $\hat{F} > F$ (aus der Tafel), besteht zwischen den Streuungen der 1. und 2. Stichprobe ein signifikanter Unterschied, d. h. die Streuung der 1. Stichprobe ist signifikant höher als die der 2. Stichprobe.

IV. Vergleich zweier verbundener (abhängiger) Stichproben (t-Test)

Prüfung verbundener Stichproben mit dem t-Test. Prüfung des Mittelwertes der Paardifferenzen auf Null.

$$t = \frac{\bar{d}}{s_{\bar{d}}} = \frac{(\sum d_i)/n}{\sqrt{\frac{\sum d_i^2 - (\sum d_i)^2/n}{n(n-1)}}} \qquad FG = n - 1$$

$$d_i = x_i - y_i$$

x_i, y_i = Werte der beiden verbundenen Meßreihen

n = Zahl der Paare

$s_{\bar{d}}$ = Standardabweichung

Voraussetzung: unabhängige Differenzen aus Zufallsstichproben, die zumindest angenähert normalverteilt sind. [N (id, 6d)]

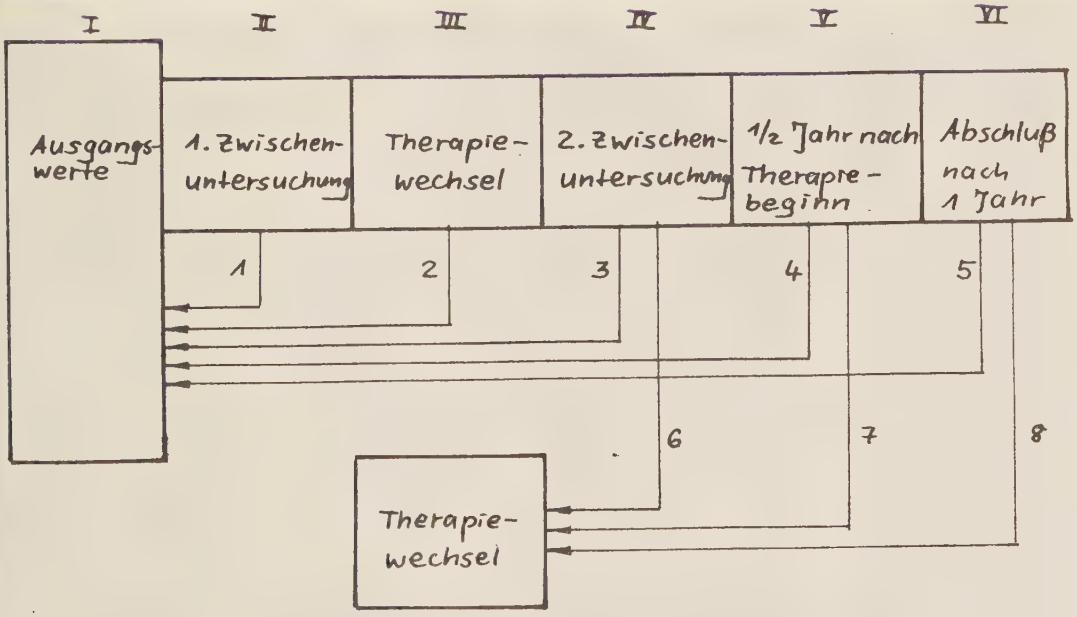
Getestet wird der aus den Paardifferenzen errechnete Mittelwert μ_d.
Die Nullhypothese lautet $\mu_d = 0$.
Die Alternativhypothese gibt dann $\mu_d \neq 0$.

Im Vergleich zum Standardverfahren für den Vergleich der Spielmrebenreihen werden beim Arbeiten mit gepaarten Beobachtungen einmal störende Streuungen innerhalb der Reihen vermieden und zum anderen sind die Voraussetzungen schwächer. Es kann sein, daß die Variablen x_i und y_i von der Normalverteilung beträchtlich abweichen, aber die Differenzen recht gut normalverteilt sind.

Die Berechnungen wurden mit dem programmierbaren Tischrechner von HEWLETT-PACKARD Typ 9801C durchgeführt.

2.3.2. Übersicht über den Ablaufplan der Untersuchung

Das zu untersuchende Patientenkollektiv erwies sich als sehr inhomogen. Um feinere therapeutische Effekte nicht zu übersehen, war es unbedingt erforderlich, das gesamte Patientenkollektiv in weitgehend homogene Gruppen zu unterteilen. Aus diesem Grunde wurde die unter 2.3.2.2. und 2.3.2.4. beschriebene Zuordnung der Patienten zu Unter- bzw. Teilgruppen durchgeführt. Bei allen im folgenden beschriebenen Berechnungen wurde die Änderung des relativen peak flow und der peak flow time in Abhängigkeit vom Behandlungszeitraum mit Hilfe des Paardifferenzentestes (siehe 2.3.1.) ausgewertet. Die durchgeführten statistischen Vergleiche sind im Schema 1 dargestellt.



Schema 1
I - VI : Nr. der Untersuchung
1 - 8 : Berechnungsschritte

Verglichen werden die Befunde jedes Untersuchungszeitpunkten (II - VI) mit den Anfangswerten (I) und die Werte des 2. Behandlungsabschnittes (IV - VI) mit den Werten zum Zeitpunkt des Therapiewechsels (III).

2.3.2.1. Vergleich der Werte des relativen peak flow und der peak flow time innerhalb der Gesamtgruppen A bzw. B

Die Patienten wurden, wie unter 1.2.3. beschrieben, unter Einhaltung strenger Zufälligkeit den zwei Behandlungsgruppen A und B zugeordnet. Von jedem Patienten existieren - bis auf wenige Ausnahmen - 2 Plethysmogrammserien (rechtes und linkes Bein). Es entstanden 4 Gesamtgruppen:

Gruppe A 1 : Gruppe A - rechtes Bein
Gruppe A 2 : Gruppe A - linkes Bein
Gruppe B 1 : Gruppe B - rechtes Bein
Gruppe B 2 : Gruppe B - linkes Bein

Mit den Werten dieser Patientengruppen wurden die Berechnungen nach Schema 1 durchgeführt. Eine graphische Darstellung der Anfangswerte des absoluten peak flow und der peak flow time (Abbildung 10) und des relativen peak flow und der peak flow time (Abbildung 11) zeigte eine Inhomogenität des Patientenkollektivs in den genannten Gruppen.

Zu unterscheiden sind mindestens 2 verschiedene Patientengruppen:
- Patienten mit kurzer peak flow time und hohem relativen peak flow
- Patienten mit langer peak flow time und niedrigem relativen peak flow.

D. der Paardifferenzentest nur strenge Gültigkeit bei homogener Gruppen besitzt, wurde versucht, durch die Bildung von 3 Untergruppen eine bessere Homogenität zu erreichen.

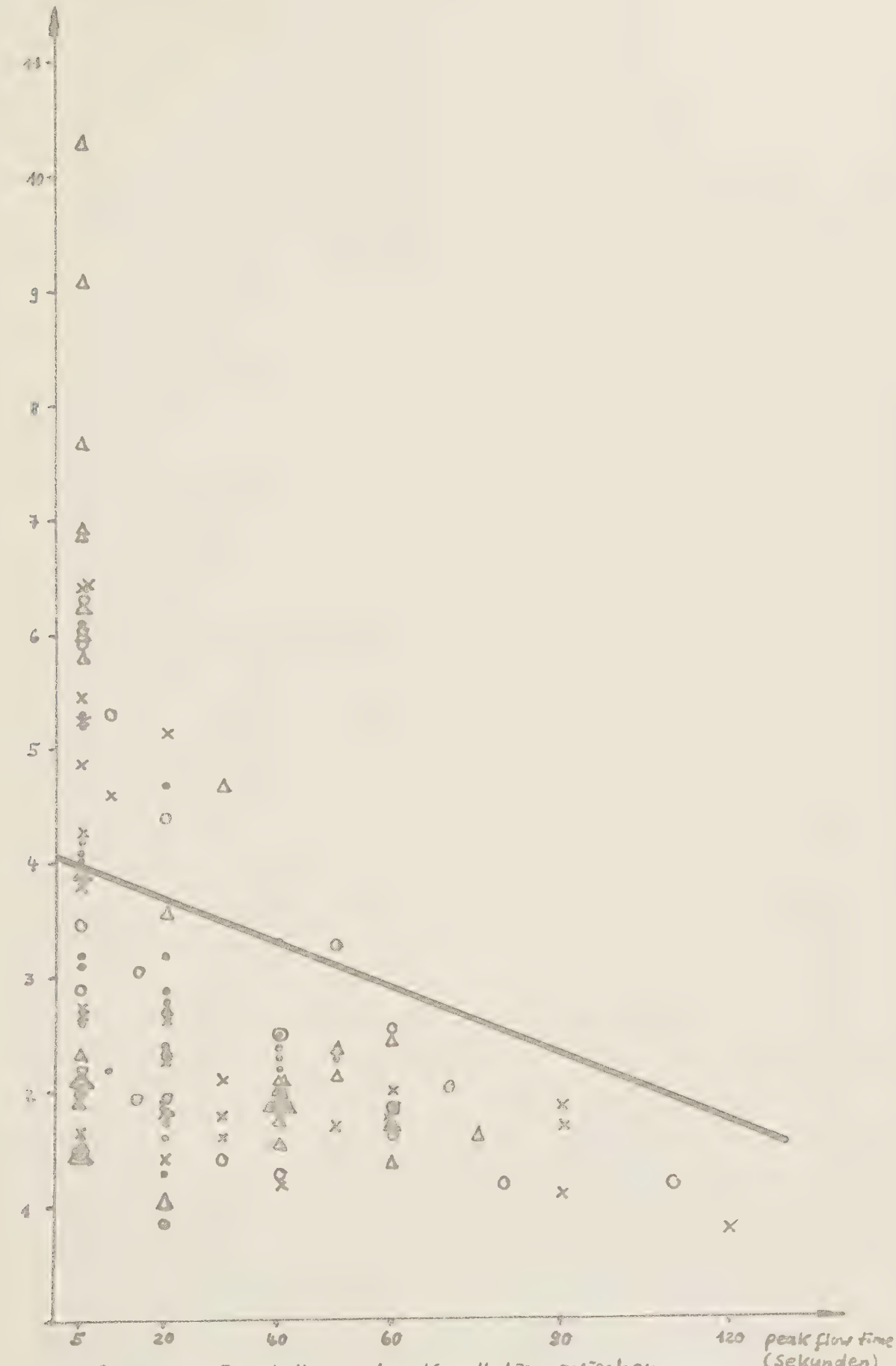


Abb. 11: Graphische Darstellung der Korellation zwischen relativem peak flow und peak flow time

• Gruppe A1 o Gruppe B1 $y = 4,111 - 0,031x$

x Gruppe A2 Δ Gruppe B2 Korrelation $r = -0,422$ bei $p < 0,1\%$

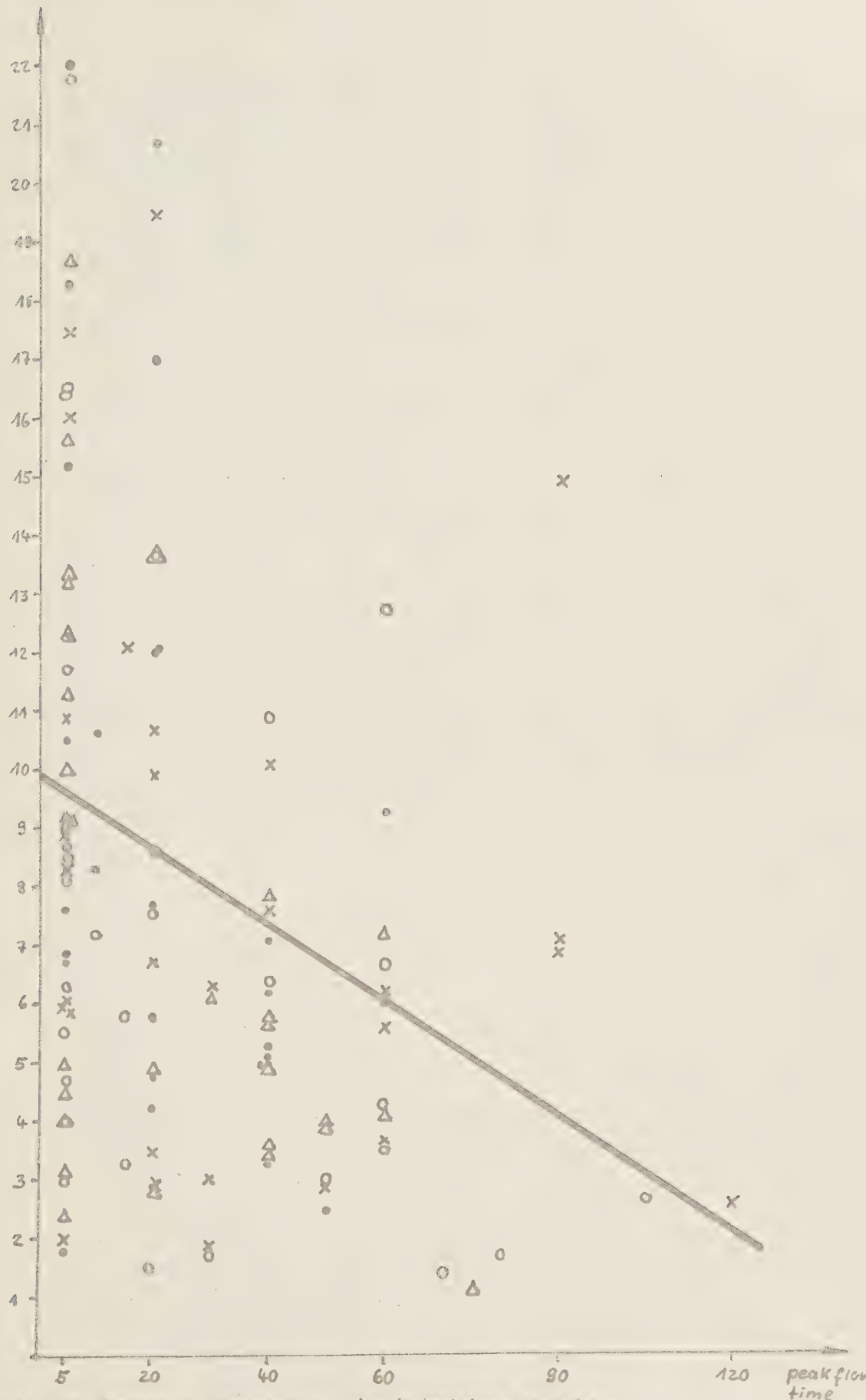


Abb. 10: Graphische Darstellung der Korrelation zwischen absolutem peak flow und peak flow time.

• Gruppe A1 ○ Gruppe B1 $y = 9,986 - 0,07x$

× Gruppe A2 △ Gruppe B2 Korrelation $r = -0,373$ bei $p < 0,1\%$

2.3.2.2. Einordnung der Patienten der Gruppen A_1, B_1, A_2 und B_2 in Untergruppen (A_3, B_3, A_7, B_7, A_{13}, B_{13}) entsprechend der Größe der Anfangswerte des relativen peak flow in Abhängigkeit von den Anfangswerten der peak flow time

2.3.2.2.1. Einteilung der Patienten

Ausgehend von der Vorstellung, daß einem bestimmten Stadium einer arteriellen Durchblutungsstörung bestimmte Werte von relativem peak flow und peak flow time entsprechen (d. h. bei guter Durchblutung: hoher relativer peak flow und kurze peak flow time und bei schlechter Durchblutung: niedriger relativer peak flow und lange peak flow time) wurde eine Einteilung des Patientenkollektivs in Abhängigkeit von der Größe des relativen peak flow und von der Länge der peak flow time vorgenommen. Diese Einteilung erfolgte willkürlich, indem die Meßpunkte aller Patienten in einem Diagramm (Abbildung 12) von einer Dreiecksfigur umgeben und deren Flächeninhalt im Verhältnis 1 : 2 : 1 aufgeteilt wurde.

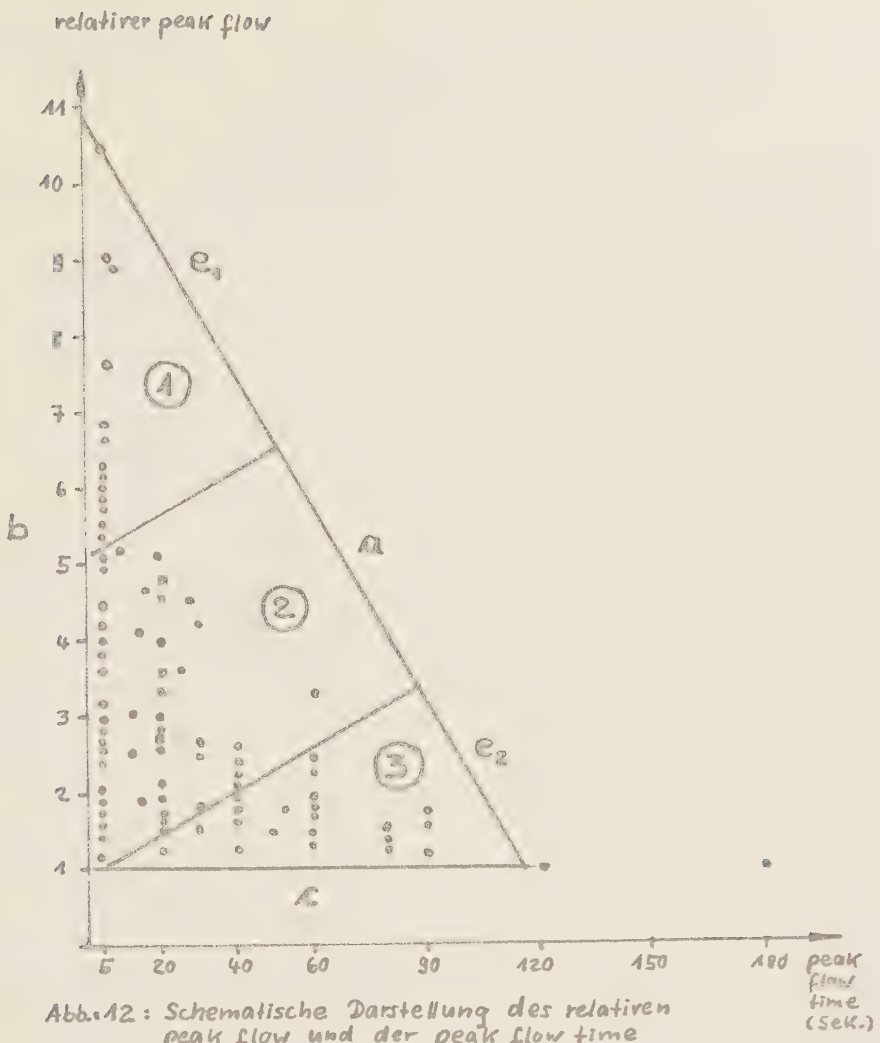


Abb. 12: Schematische Darstellung des relativen peak flow und der peak flow time mit Einteilung in 3 Gruppen

Mathematische Ableitung zur Berechnung der Größe der 3 Teilflächen des Dreiecks:

$$F_{ABC} = \frac{be}{2}$$

$$F_{D_1BE_1C} = \frac{d_1 e_1}{2} \qquad F_{D_2BE_2} = \frac{d_2 e_2}{2}$$

$$\tan \beta = \frac{d_2}{e_2} \longrightarrow d_2 = e_2 \tan \beta$$

$$\tan \gamma = \frac{d_1}{e_1} \longrightarrow d_1 = e_1 \tan \gamma$$

$$F_{ABC} : F_{D_1E_1C} = \frac{bc}{2} : \frac{d_1 e_1}{2} = 4 : 1 \longrightarrow \frac{bc}{d_1 e_1} = 4 \longrightarrow bc = 4 d_1 e_1$$

also ist

$$bc = 4 e_1^2 \tan \gamma$$

$$\underline{\underline{e_1^2 = \frac{bc}{4 \tan \gamma}}}$$

analog:

$$F_{ABC} : F_{D_2E_2C} = \frac{bc}{2} : \frac{d_2 e_2}{2} = 4 : 1$$

$$\longrightarrow \underline{\underline{e_2^2 = \frac{bc}{4 \tan \beta}}}$$

Es ergibt sich eine Gruppeneinteilung in je 3 Untergruppen getrennt nach A und B (Tabelle 6).

Δ oder Δ	Gruppen	Durchblutung	Erklärung
$\Delta D_1 E_1 C$	A3, B3	gut oder nur gering eingeschränkt	Patienten mit hohem relativen peak flow und kurzer peak flow time
$\square D_2 E_1 E_2 E_2$	A2, B2	stärker eingeschränkt	Patienten mit mittlerem relativen peak flow und mittlerer peak flow time
$\Delta D_2 E_2 C$	A1, B1	schlecht	Patienten mit niedrigem relativen peak flow und langer peak flow time

Tabelle 6

2.3.2.2.2. Prüfung mit dem t-Test

Geprüft wurde folgende Nullhypothese:
Die Untergruppen A3, A7, A13 bzw. B3, B7, B13 bzw. A + B3, A + B7, A + B13 gehörten einer Verteilung an, d. h. sie unterscheiden sich nicht signifikant. Die Prüfung wurde für den relativen peak flow und die peak flow time zwischen den Gruppen A7 und A3 bzw. B7 und B3, A13 und A3 bzw. B13 und B3, A13 und A7 bzw. B13 und B7 und zwischen den Gruppen A + B7 und A + B3, A + B13 und A + B3 und A + B13 und A + B7 durchgeführt. Sie erfolgte mit allen in den Gruppen enthaltenen Werten und mit den noch verbliebenen Werten nach der 1. Reinigung (siehe 2.3.2.1.2.2.). Der t-Test brachte eindeutige Unterschiede zwischen den 3 Untergruppen mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 und 99 % (siehe Abbildung 1 - 3/Anhang). Somit mußte bei der weiteren Bewertung der Untersuchungsergebnisse die Inhomogenität des Patientenkollektivs beachtet werden. Die Nullhypothese mußte verworfen werden.

2.3.2.2.3. Prüfung mit dem Penrdifferenzentest

Aus der unter 2.3.2.2.1. beschriebenen Teilung der Gruppen A und B gingen folgende Untergruppen hervor:

Gruppe A : A3, A7, A13
Gruppe B : B3, B7, B13

Mit diesen Gruppen wurden Berechnungen nach dem Schema 1 durchgeführt. Die genannten Gruppen enthalten jedoch Werte die zu von der Norm abweichenden Zeiten angefertigt worden waren. Ebenso sind einige Patienten in einer Untergruppe doppelt vertreten (rechtes und linkes Bein). Nur ein geringer Prozentsatz der Patienten in einer Untergruppe verfügt über eine vollständige Plethysmogrammserie (siehe Tabelle 7).

rechtes Bein			linkes Bein		
Zahl der Plethysmogramme	Zahl der Patienten	Patientenzahl in %	Zahl der Plethysmogramme	Zahl der Patienten	Patientenzahl in %
2	10	15,9	2	8	12,9
3	3	4,8	3	4	6,5
4	15	23,8	4	19	30,6
5	16	25,4	5	16	25,8
6	19	30,1	6	15	24,2
	63	100		62	100

Tabelle 7

Um den Einfluß dieser systematischen Fehler auf das Meßergebnis zu eliminieren, mußten die Gruppen nach folgendem Schema gereinigt werden.

2.3.2.2.3.1. 1. Reinigung

Durch doppelten Auftreten eines Patienten in einer Untergruppe wird dem Gericht der Ergebnisse dieses Patienten gegenüber den anderen Patienten verdoppelt, da angenommen werden muß, daß bei therapeutischer Wirksamkeit des Arzneimittels bei einem Patienten wahrscheinlich beide Beine bei etwa gleichem Erkrankungsstadium in annähernd gleicher Weise auf die Therapie reagieren. Um diesen Fehler zu vermeiden, wurden willkürlich die Werte eines Beines dieser Patienten eliminiert. Da in den Untergruppen A7, A13 und B3, B7, B13 Patienten doppelt auftraten, entstanden folgende neue Untergruppen: A6, A14, B4, B8, B14. In der Untergruppe A3 gab es keine Veränderung.

2.3.2.2.3.2. 2. Reinigung

Aus technischen Gründen vorschob sich bei der Anfertigung einiger Plethysmogramme der Meßrhythmus. So ergaben sich von der Norm (5,20,40,60,90,120,150,180 Sekunden nach Lösen der arteriellen Okklusion) abweichende Meßzeiten. Um eine falsche Deutung der aus technischen Gründen entstandenen Verschiebung der peak flow time auszuschließen, mußten durch eine 2. Reinigung alle Patienten mit abweichenden Anfangswerten der peak flow time eliminiert werden. Es resultierten die Untergruppen A9, A15, B9, B15.

In den Untergruppen A3 und B4 ergaben sich keine Veränderungen.

2.3.2.2.3.3. 3. Reinigung

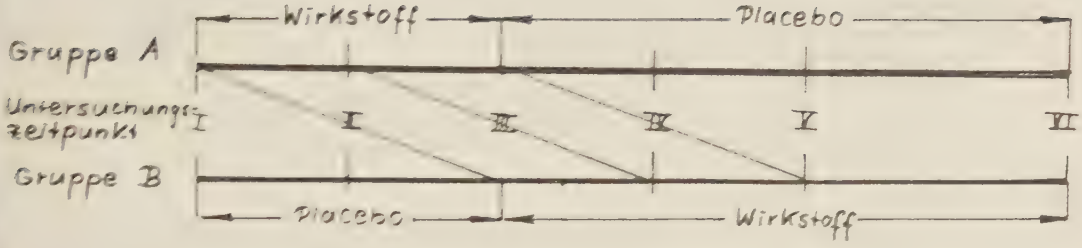
Nur 30,3 % (rechts) bzw. 24,2 % (links) der 63 Patienten wiesen vollständige Plethysmogrammserien auf (siehe Tabelle 7). So variierten je Berechnungsschritt die Art und Anzahl der Vergleichspaare in den Untergruppen, verursacht durch den Ausfall einzelner Meßwerte. Aufgrund der ausgefallenen Meßwerte entstanden Inhomogenitäten in den Untergruppen zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten. Zur Eliminierung dieses Fehlers wurden unter Durchführung einer 3. Reinigung nur noch die Patienten mit einer vollständigen Plethysmogrammserie in den Untergruppen belassen. Die Untergruppen wurden mit A6, A10, A16, B6, B10, B16 bezeichnet.

2.3.2.3. Zusammenfassung der Werte der Therapiephase der sich entsprechenden Untergruppen von A und B

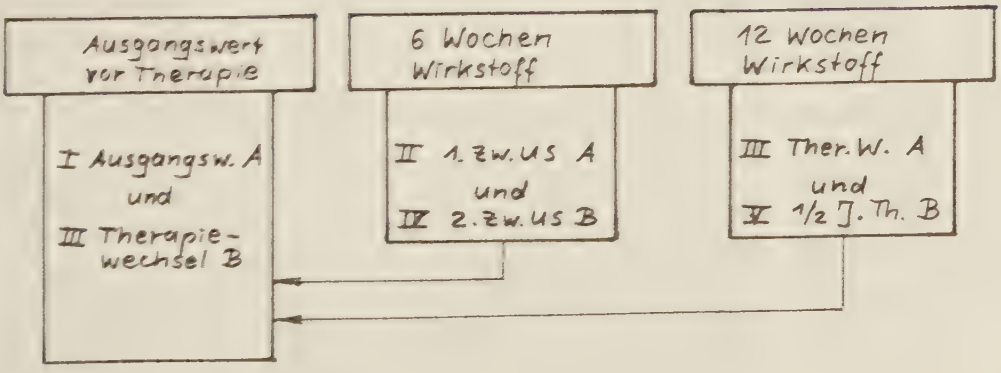
Da die 3 genannten Reinigungen nacheinander durchgeführt wurden, wobei jeweils die zuvor erfolgte Reinigung beibehalten wurde, verringerte sich die Zahl der Patienten in den Untergruppen so erheblich, daß nach der 3. Reinigung keine statistischen Aussagen in den Untergruppen A6, A10, A16, B6, B10, B16 mehr möglich waren. Es wurde deshalb die Zusammenfassung von Meßwerten aus Gruppe A und B erforderlich. Diese Zusammenfassung erfolgte mit den sich entsprechenden Werten der Therapiephase (Schema 2) der in der Tabelle 8 genannten Untergruppen.

Zusammenfassung der Werte der Untergruppen	zu den nebenstehenden Untergruppen bereits erfolgte Reinigung	neue Bezeichnung der Gruppen
A3 und B4 A8 und B8 A14 und B14	1. Reinigung	AB1 AB2 AB3
A 3 und B4 A 9 und B9 A15 und B15	2. Reinigung	AB4 AB5 AB6
A 6 und B6 A10 und B10 A16 und B16	3. Reinigung	AB 7 AB 8 AB 9

Tabelle 8



Schema 2



Schema 3

I-V : Nr. der Untersuchung
A : Gruppe A
B : Gruppe B

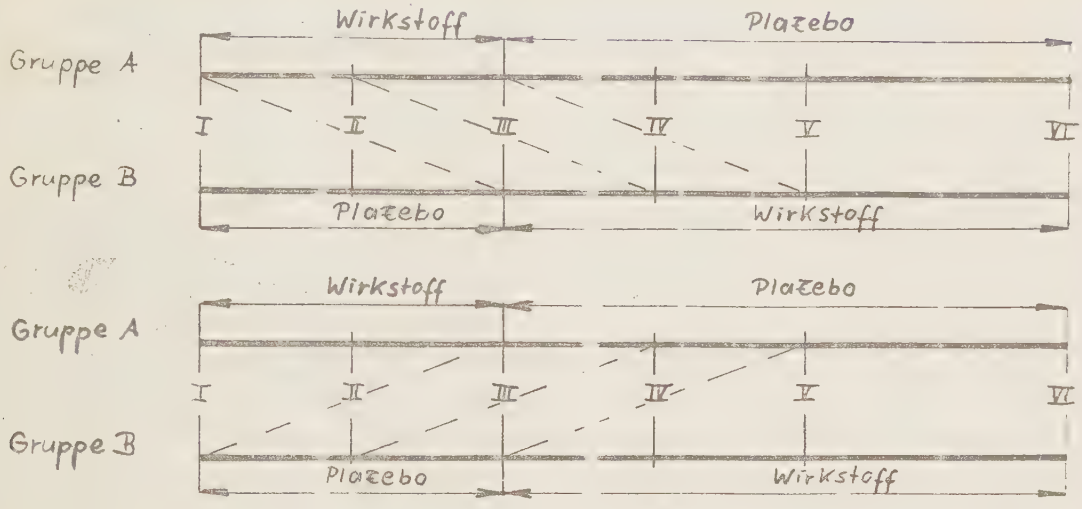
2.3.2.4. Einordnung der Patienten der Gruppen A1, A2, B1, B2 getrennt nach der Größe der Anfangswerte des relativen peak flow, des absoluten peak flow und der peak flow time in Teilgruppen

Die Berechnungen mit den Untergruppen (Einteilung des Patientenkollektivs nach relativem peak flow und peak flow time - siehe 2.3.2.2.) ergaben signifikante Änderungen jeweils nur bei den Werten des relativen peak flow oder der peak flow time. Aus diesem Grund wurde ein weiteren Einteilungsprinzip entwickelt, bei dem das Patientenkollektiv entsprechend der Größe der Anfangswerte des absoluten peak flow jedes Patienten unterteilt wurde. In gleicher Weise wurde mit den Werten des relativen peak flow und der peak flow time verfahren. Es entstanden aus den Gesamtgruppen A1, B1 und A2, B2 Teilgruppen, die in der Tabelle 9 genannt sind.

Parameter	Einteilung nach der Größe der Anfangswerte	Gruppenbezeichnung rechtes Bein	Gruppenbezeichnung linkes Bein
peak flow time	5 Sekunden	AB10	AB13
	20 Sekunden	AB11	AB14
	>40 Sekunden	AB12	AB15
absoluter peak flow	0-5,9 ml/min x 100 ml Gewebe	AB20	AB23
	6-11,9 "	AB21	AB24
	>12 "	AB22	AB25
relativer peak flow	1,0 - 2,9	AB16	AB18
	>3	AB17	AB19

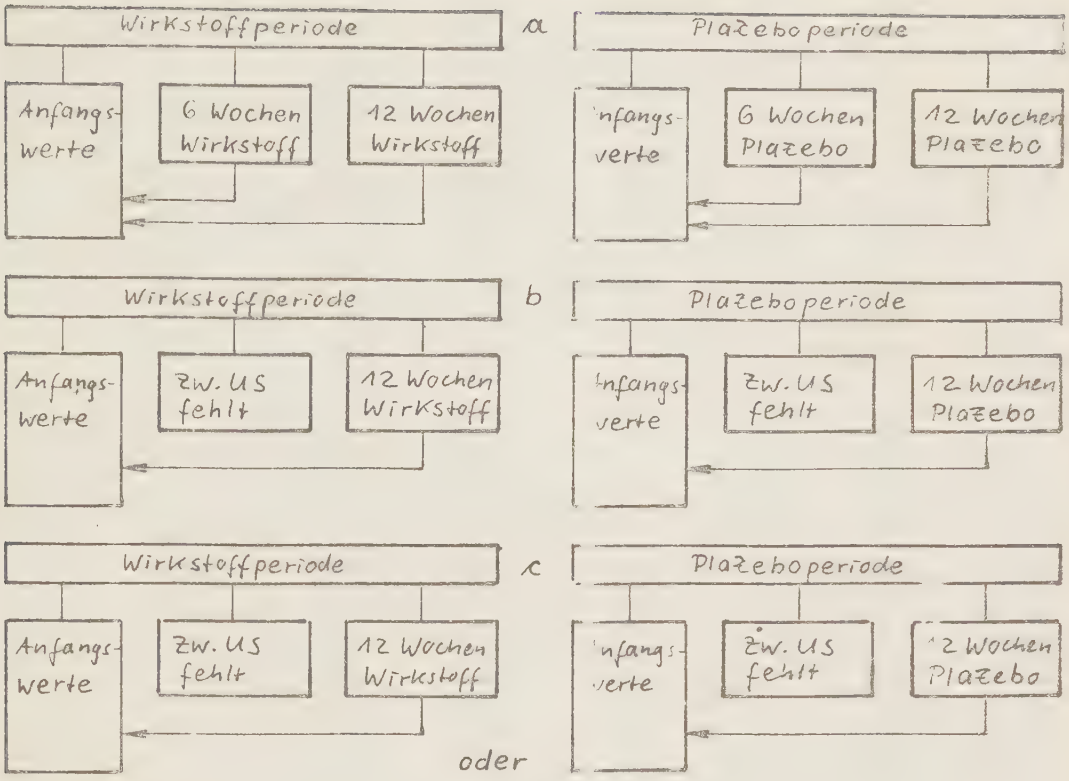
Tabelle 9

Um die Anzahl der Meßwerte in den Teilgruppen zu erhöhen, wurden die sich entsprechenden Werte der Wirkstoff- bzw. Plazebotherapiephase der Gruppen A1 und B1 und A2 und B2 (Schema 4) zusammengefügt. Damit blieb die Unterteilung in rechtes und linkes Bein erhalten.



Schema 4

Als Berechnungsgrundlage dienten jeweils die Werte der Patienten in der entsprechenden Teilgruppe, die eine Serie von 5 Plethysmogrammen (I - V, ohne Abschlußuntersuchung) aufwiesen. Diese Patienten wurden in der Berechnungsgruppe a zusammengefaßt. Um die Zahl der Patienten in den Teilgruppen zu erhöhen wurden Patienten mit nur 3 Plethysmogrammen (I, III, V) in einer Berechnungsgruppe b und mit nur 2 Plethysmogrammen in einer Gruppe c (I und III oder III und V) zusammengefaßt. Die Berechnungen erfolgten jeweils mit den Werten der Berechnungsgruppe a (Vergl. I - V) mit den Werten der Berechnungsgruppen a plus b (Vergl. I, III, V) und mit den Werten der Berechnungsgruppen a plus b plus c (I und III oder III und V) nach dem Schema 5.


Wirkstoffperiode
a
Plazeboperiode
Anfangs-werte
6 Wochen Wirkstoff
12 Wochen Wirkstoff
nfangs-verte
6 Wochen Plazebo
12 Wochen Plazebo
Wirkstoffperiode
b
Plazeboperiode
Anfangs-werte
Zw. US fehlt
12 Wochen Wirkstoff
nfangs-verte
Zw. US fehlt
12 Wochen Plazebo
Wirkstoffperiode
c
Plazeboperiode
Anfangs-werte
Zw. US fehlt
12 Wochen Wirkstoff
nfangs-verte
Zw. US fehlt
12 Wochen Plazebo
oder

Schema 5

2.3.2.2. Vorteile der unter 2.3.2.4. beschriebenen Einteilung der Patienten

Es wurde versucht, durch weitgehende Einbeziehung aller Patienten (Einteilung in Berechnungsgruppen a, b, c) in die Berechnung, trotz Einhaltung der Reinigungen (siehe 2.3.2.2.3.), statistisch auswertbare Patientenzahlen zu erreichen.

- Durch Beibehaltung der Teilung der Werte der Patienten nach rechtem und linkem Bein wurde eine Verfälschung der Ergebnisse durch Doppelauftreten eines Patienten in einer Teilgruppe ausgeschlossen (1. Reinigung, siehe 2.3.2.2.3.1.).
- Die Werte der Patienten mit von der Regel abweichenden Maßen wurden vor Beginn der Gruppeneinteilung eliminiert (2. Reinigung, siehe 2.3.2.2.3.2.).
- Durch die Ordnung der Meßwerte in 3 Berechnungsgruppen (a, b, c) war die Anzahl der Meßwerte bei jedem Berechnungsschritt gleich. Ebenso wurden zu allen Zeiten (I - V) die gleichen Patienten miteinander verglichen. (3. Reinigung, siehe 2.3.2.2.3.3.)
- Die Homogenität der Teilgruppen wurde durch eine Einteilung der Patienten entsprechend der Größe der Ausgangswerte eines Parameters und der Durchführung der unter 2.3.2.2.). beschriebenen Reinigungen erreicht.

3. ERGEBNISSE

Einen Überblick über alle Ergebnisse der gemäß 2.3.2. durchgeführten Berechnungen geben die Tabellen 10 und 11. Die arithmetischen Mittelwerte der Meßwerte sind in den Abbildungen 16/1 bis 25/Anhang dargestellt.

In den nachfolgenden Ausführungen werden die Ergebnisse auszugsweise erläutert, die einen Hinweis auf eine therapeutische Wirksamkeit von Pyridinolkarbamat erbrachten.

Auf eine Darstellung der Ergebnisse der Berechnungen, die keine signifikanten Unterschiede brachten, bzw. der Ergebnisse von Gruppen, Untergruppen oder Teilgruppen, für die eine statistische Auswertung aufgrund der zu kleinen Patientenzahl nicht möglich war, wurde verzichtet.

Alle Hinweise auf eine therapeutische Wirksamkeit wurden hinsichtlich ihrer Aussagefähigkeit anhand der analogen Behandlungsperioden, insbesondere durch den Vergleich mit Placebo kontrolliert.

D.1. Ergebnisse der Beobachtungen mit den Gesamtgruppen A (A1 und A2) und B (B1 und B2)

In den Gruppen B1 (rechtes Bein) und B2 (linkes Bein) zeigte sich eine signifikante Besserung des relativen peak flow (Gruppe B1 um 1,1 - entsprecht 37,9 % und Gruppe B2 um 1,6 - entspricht 44,4 %) nach neunmonatiger Wirkstofftherapie (Diagramm 1; Vergleich der Abschlußwerte VI mit den Werten zum Zeitpunkt des Therapiewechsels III).

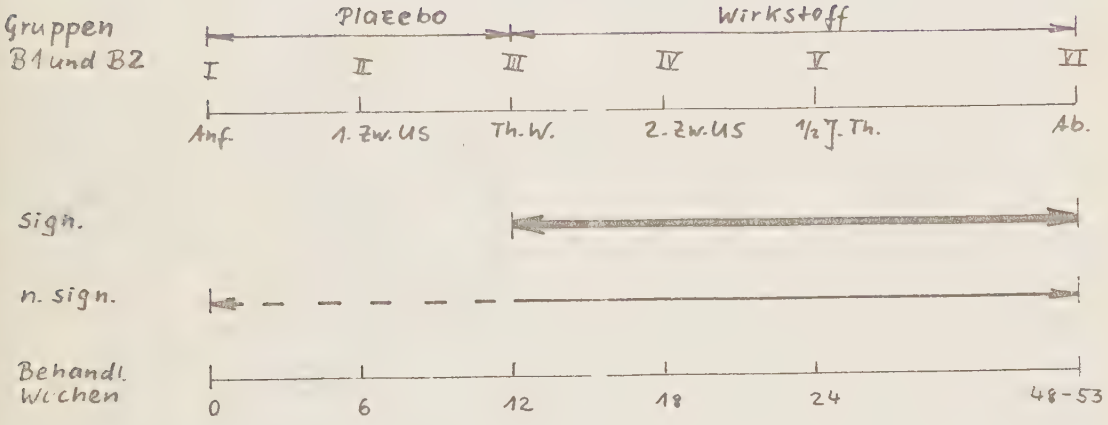


Diagramm 1 (rel. peak flow)

Hinzuzufügen wird die Gültigkeit dieses Ergebnisses in den Gruppen B1 und B2 durch den Vergleich eines signifikanten Unterschiedes beim Vergleich der Abschlußwerte VI mit den Ausgangswerten I . Der Vergleich der Abschlußwerte VI mit den Ausgangswerten I entspricht der vollen Behandlungszeit der Patienten der Gruppe B mit 3 Monaten Placebo- und 9 Monaten Wirkstofftherapie.

3.2. Gegenüberstellung der Berechnungen mit den Untergruppen A3 bis A6 und B3 bis B6 nach Unterteilung des Patientenkollektivs entsprechend der Korrelation zwischen dem relativen peak flow und der peak flow time (Kapitel 2.3.2.2. - Tabelle 6)

3.2.1. In den Untergruppen A7 und B7 (Gruppen mit stärkster eingeschränkter Durchblutung - unbereinigte Werte)

Nach 12 Wochen Wirkstofftherapie erhöhte sich in der Untergruppe A7 der relative peak flow signifikant um 0,7 (≙ 23,3 %). (Diagramm 2: Vergleich der Werte zum Zeitpunkt des Therapiewechsels III mit den Ausgangswerten I).

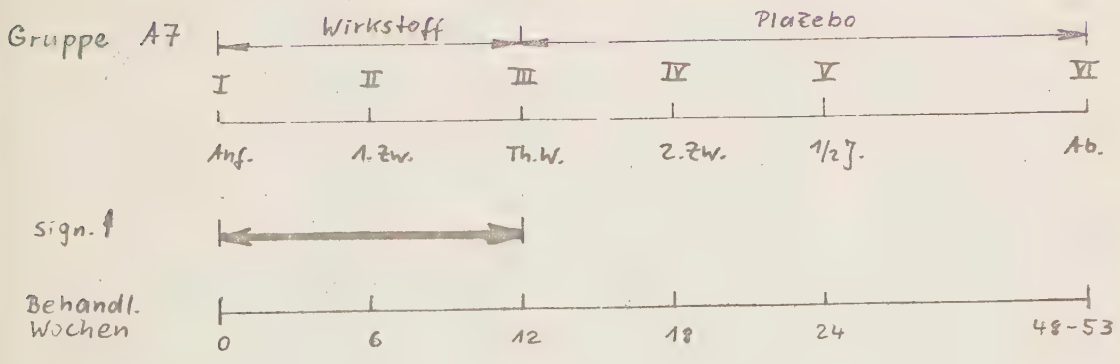


Diagramm 2 (rel. peak flow)

In der Untergruppe B7 zeigte sich eine signifikante Verbesserung der peak flow time um 6 Sekunden (≙ 26,1 %) nach 12 Wochen Wirkstofftherapie (Diagramm 3: Vergleich der Werte ein halber Jahr nach Therapiebeginn V mit den Werten zum Zeitpunkt des Therapiewechsels III) und um 7 Sekunden (≙ 30,4 %) nach 2 Monaten Wirkstofftherapie (Diagramm 3: Vergleich der Abschlußwerte VI mit den Werten zum Zeitpunkt des Therapiewechsels III).

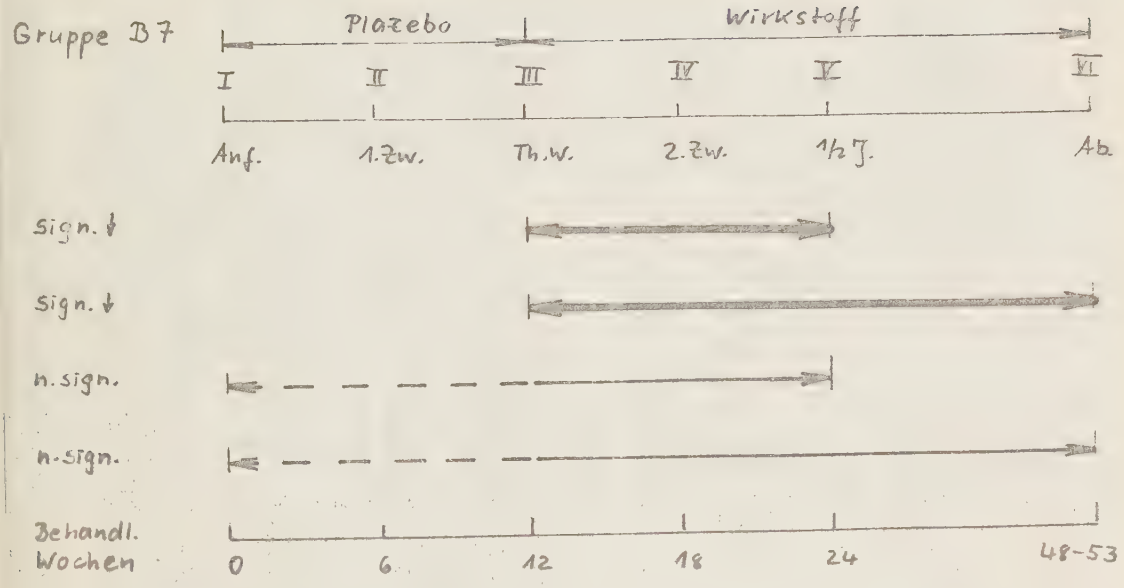


Diagramm 3 (peak flow time)

Die Aussagefähigkeit dieses Ergebnisses wird eingeschränkt durch das Fehlen signifikanter Differenzen nach einer Behandlungszeit von insgesamt 3 Monaten Plazebo- und 3 Monaten Wirkstofftherapie (Diagramm 3: Vergleich der Werte ein halbes Jahr nach Behandlungsbeginn V mit den Ausgangswerten I) und ebenso nach 3 Monaten Plazebo- und 9 Monaten Wirkstofftherapie (Diagramm 3: Vergleich der Abschlußwerte VI mit den Ausgangswerten I). Bei einem therapeutischen Effekt der Wirkstoffe hätten diese Vergleiche ebenfalls eine signifikante Verbesserung der Durchblutungsverhältnisse erbringen müssen.

3.2.2. Zur Untergruppe A14 (Patienten mit schlechter Durchblutung - 1. Reinigung)

Nach 12 Wochen Wirkstoffbehandlung zeigte sich in der Untergruppe A14 eine signifikante Verkürzung der peak flow time um 20 Sekunden (≙ 33,3 %). (Diagramm 4: Vergleich der Werte zum Zeitpunkt des Therapiewechsels III mit den Ausgangswerten I).

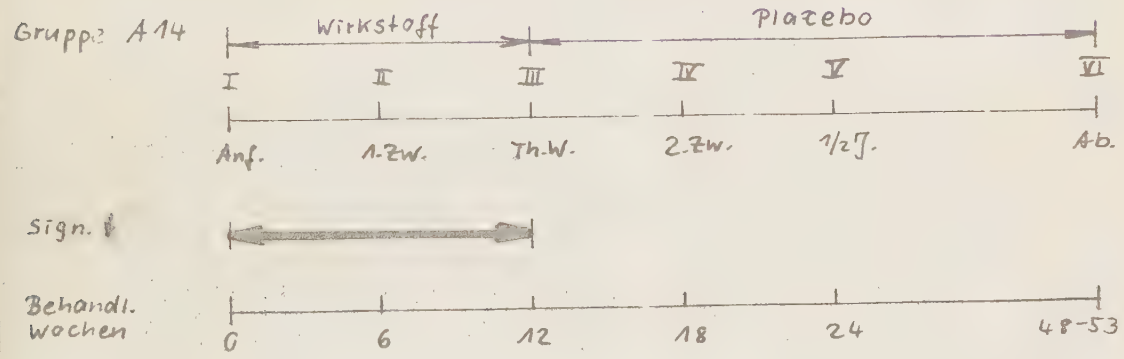


Diagramm 4 (peak flow time)

4.2.3. Zur Untergruppe B9 (Patienten mit stärker eingeschränkter Durchblutung - 2. Reinigung)

Nach 6 Wochen Wirkstofftherapie verbesserte sich in der Gruppe B9 die peak flow time signifikant um 14 Sekunden (≙ 73,7 %) (Diagramm 5: Vergleich der Werte der 2. Zwischenuntersuchung IV mit den Werten zum Zeitpunkt des Therapiewechsels III) und nach neunmonatiger Wirkstofftherapie um 10 Sekunden (≙ 76,9 %) (Diagramm 5: Vergleich der Abschlußwerte VI mit den Werten zum Zeitpunkt des Therapiewechsels III).

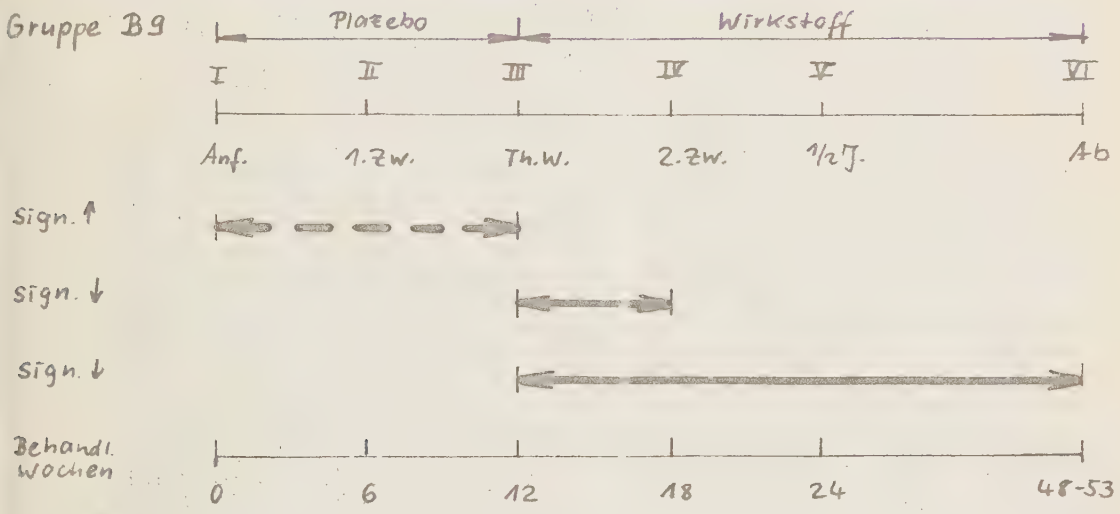


Diagramm 5 (peak flow time)

Unterstützt wird die Aussagefähigkeit dieses Ergebnisses durch eine signifikante Verlängerung der peak flow time innerhalb der Placeboperiode um 10 Sekunden (≙ 76,9 %) (Diagramm 5: Vergleich der Werte zum Zeitpunkt des Therapiewechsels III mit den Ausgangswerten I).

Eine Einschränkung erhält die Gültigkeit des Ergebnisses durch das Fehlen einer signifikanten Verkürzung der peak flow time nach 12 Wochen Therapie mit Pyridinolkarbamat.

(Diagramm 5: Vergleich der Werte ein halbes Jahr nach Therapieabschluß V mit den Werten zum Zeitpunkt des Therapiewechsels III). Bei Wirksamkeit des Arzneimittels müsse zu diesem Zeitpunkt auch eine signifikante Verschiebung der peak flow Rate aufgetreten sein.

4.3. Ergebnisse bei Zusammenfassung der Werte der Therapiephasen der sich unterscheidenden Untergruppen von Gruppe A und B (Gemäß 4.3.2.3.)

Die peak flow time wurde signifikant in der Gruppe AB9 (schleichende Verschlechterung) nach dreimonatiger Wirkstofftherapie signifikant um 16 Sekunden (33,3 %) (Diagramm 6).

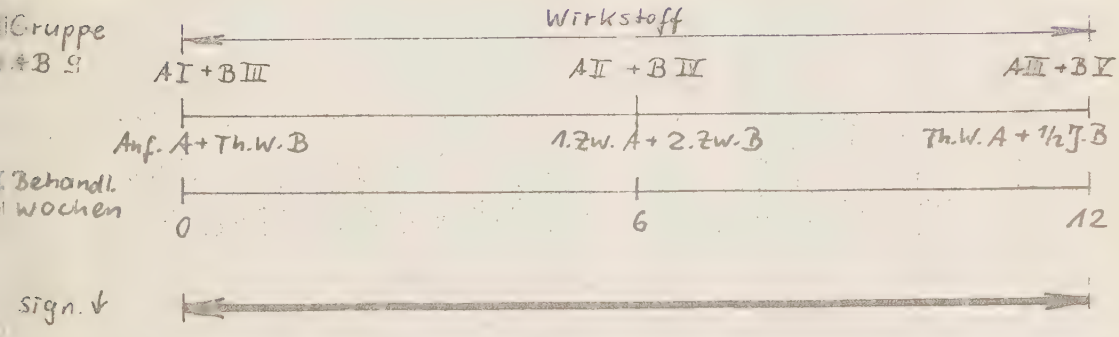


Diagramm 6 (peak flow time)

3.4. Zusammenfassende Beurteilung zu 3.1. bis 3.3.

Die Ergebnisse der Berechnungen mit einer Gruppeneinteilung nach peak flow time und relativem peak flow sind nicht eindeutig zu interpretieren.

Es gibt in den Gruppen A7, A14, B1, B2, B7 und B9 Hinweise auf eine therapeutische Wirksamkeit von Pyridinolkarbamat, die teilweise durch das Fehlen signifikanter Unterschiede in analogen Behandlungszeiträumen (Gruppe B1, B2, B7, B9) eingeschränkt werden. Der deutlichste Hinweis für einen therapeutischen Effekt konnte in der Gruppe AB9 ermittelt werden, die Werte von Patienten mit schlechter Durchblutung enthält. In dieser, aus den Werten der Wirkstofftherapiephasen der Gruppe A und B zusammengesetzten Gruppe verkürzte sich die peak flow time signifikant nach zwölfwöchiger Therapie mit Pyridinolkarbamat, wobei aber der relative peak flow keine Veränderung zeigte.

Die Tabelle 10 gibt einen Überblick über alle Ergebnisse, die aus den genannten Gruppeneinteilungen nach relativem peak flow und peak flow time, ermittelt wurden.

	A			B		
	rechts	links		rechts		links
	− A1	+ A2		⊕ B1		⊕ B2
	gute oder nur gering eingeschränkte DBL		stärker eingeschränkte DBL		schlechte Durchblutung	
	A	B	A	B	A	B
ungereinigt	/ A3	+ B3	⊕ A7	⊕ B7	/ A13	+ B13
1. Reinigung	/ A4	+ B4	+ A8	+ B8	⊕ A14	+ B14
2. Reinigung	/ A5	+ B5	+ A9	⊕ B9	/ A15	+ B15
3. Reinigung	/ A6	/ B6	/ A10	/ B10	/ A16	/ B16
	A + B		A + B		A + B	
2. Reinigung	−	AB1	−	AB4	−	AB7
1. Reinigung	−	AB2	−	AB5	−	AB8
3. Reinigung	−	AB3	−	AB6	⊕	AB9

\+ signifikante Differenz

− keine signifikante Differenz

⊕ Hinweis für therapeutischen Effekt

/ Patientenzahl zu klein

Tabelle 10

4.5. Ergebnisse der Berechnungen mit den Teilgruppen AB10 bis AB15 bei einer Gruppeneinteilung nach der peak flow time, mit den Teilgruppen AB16 bis AB19 bei einer Einteilung nach dem relativen peak flow und mit den Teilgruppen AB20 bis AB25 bei einer Einteilung nach dem absoluten peak flow (gemäß 2.3.2.4.)

4.5.1. Ergebnisse der Berechnungen mit einer Gruppeneinteilung nach der Ausgangsgröße der peak flow time

4.5.1.1. Patienten mit einem peak flow von 5 Sekunden nach Lösen der arteriellen Okklusion

4.5.1.1.1. Teilgruppen AB10 a, b, c (rechtes Bein)

In der Teilgruppe AB10 a zeigte sich eine signifikante Verlängerung der peak flow time um 3,5 Sekunden (≙ 125 %) nach 12 Wochen Wirkstofftherapie (Diagramm 7).

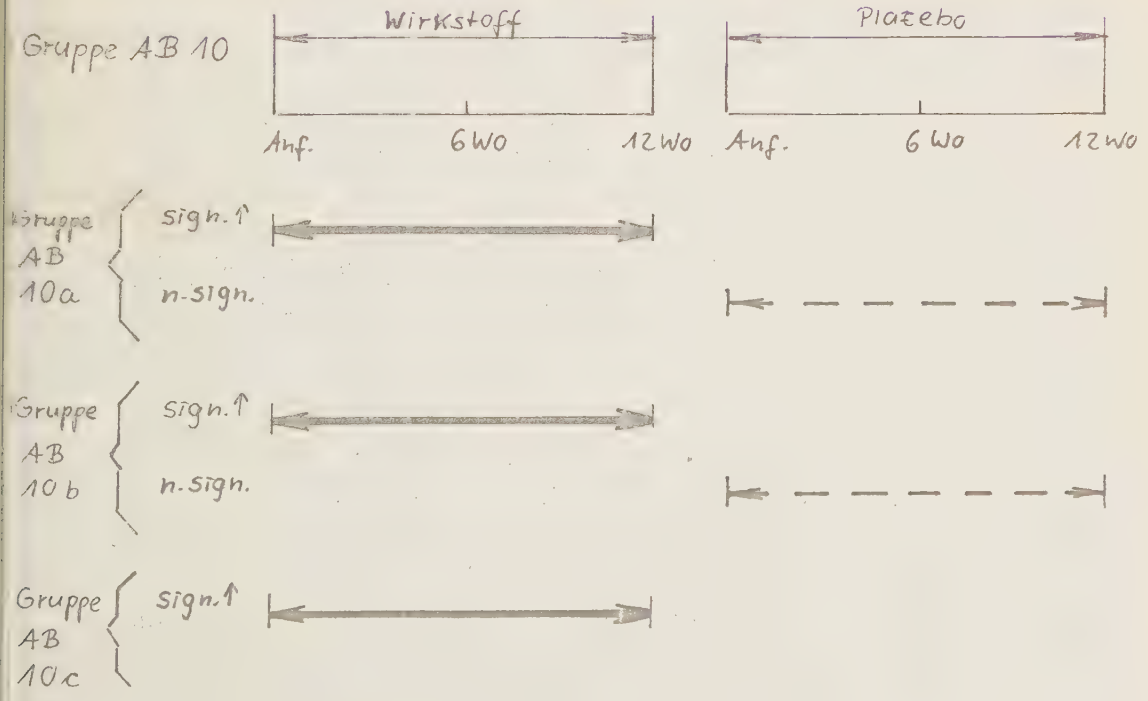


Diagramm 7 (peak flow time)

In der Teilgruppe AB10 b bestätigte sich diese signifikante Verlängerung der peak flow time in einer Verlängerung um 5,5 Sekunden (≙110 %) und in der Teilgruppe AB10 c in einer Verlängerung um 5,25 Sekunden (≙105 %) (Diagramm 7). In den Teilgruppen AB10 a und b zeigte sich keine signifikante Veränderung innerhalb der Plazeboperiode (Diagramm7). Innerhalb der Teilgruppen AB10 a, b, c mit der kürzesten peak flow time (5 Sekunden) findet sich eine deutliche Verschlechterung der Werte innerhalb der Wirkstofftherapiephase, wobei die Werte während der Plazebotherapie konstant bleiben.

..5.1.1.2. Teilgruppen AB13 a und b (linkes Bein)

n der Teilgruppe AB13 b fand sich eine signifikante Verlängerung der peak flow time um 5,8 Sekunden (≙ 136 %) unter Wirkstofftherapie, wobei die Werte nach 12 Wochen Plazebogabe konstant blieben (Diagramm 8).

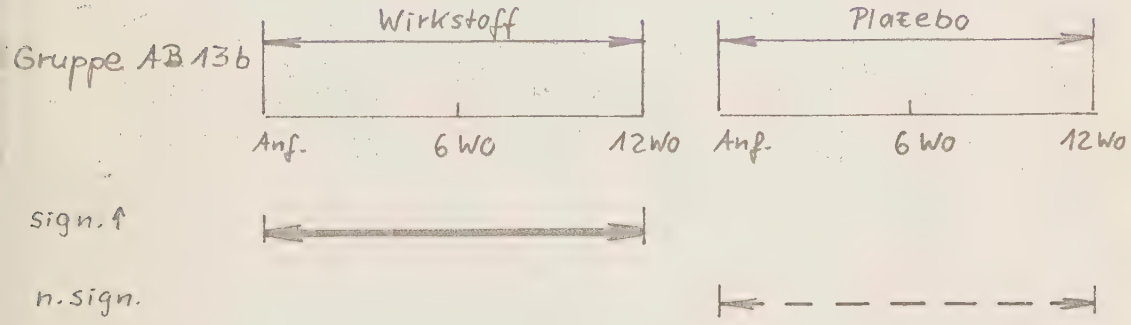


Diagramm 8 (peak flow time)

Diesem Verhalten der Teilgruppen AB13 a, b bestätigt das Ergebnis des rechten Beines (Gruppen AB10 a, b, c), d. h. es zeigt sich entgegen den Erwartungen eine Verlängerung der peak flow time nach dreimonatiger Wirkstofftherapie, während die peak flow time unter Plazebotherapie konstant bleibt.

5.1.2. Patienten mit einer peak flow time von 20 Sekunden nach Lösen der arteriellen Okklusion - Teilgruppen AB11 a, b, c und AB14 a, b, c

In diesen Teilgruppen ist die Anzahl der Patienten für eine statistisch relevante Aussage zu klein.

5.1.3. Patienten mit einer peak flow time von mehr als 40 Sekunden nach Lösen der arteriellen Okklusion

5.1.3.1. Teilgruppen AB12 a, b (rechtes Bein)

Nach zwölfwöchiger Wirkstofftherapie zeigt sich in der Teilgruppe AB12 b eine signifikante Verkürzung der peak flow time um 26,8 Sekunden (≙ 51,3 %) (Diagramm 9).

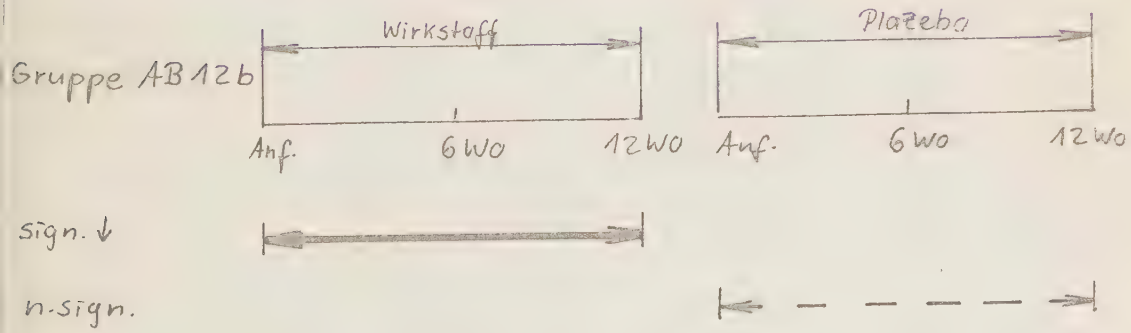


Diagramm 9 (peak flow time)

3.3.1.3.2. Teilgruppen AB15 a, b (linkes Bein)

In der Teilgruppe AB15 b findet sich eine signifikante Verbesserung der peak flow time um 19,5 Sekunden (≙ 33,9 %) nach dreimonatiger Wirkstofftherapie (Diagramm 10) und eine Normalisierung der Werte nach dreimonatiger Placebotherapie.

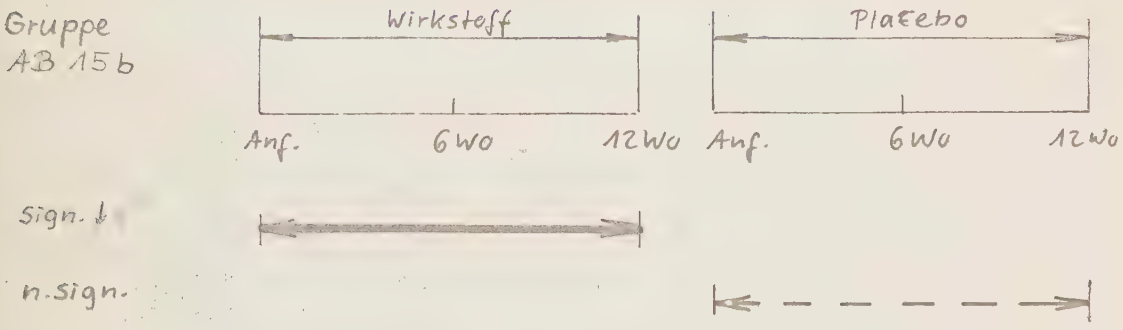


Diagramm 10 (peak flow time)

.5.1.4. Bewertung der unter 5.5.1. beschriebenen Ergebnisse

In den Teilgruppen mit der längsten peak flow time (AB12 a, [illegible] und AB15 a, b) fand sich ein Hinweis für einen therapeutischen Effekt. Nach dreimonatiger Wirkstofftherapie verbesserte sich die peak flow time signifikant um 26,8 (AB12 b) bzw. um 19,5 Sekunden (AB15 b).

Intensitäten wird die Gültigkeit dieses Ergebnisses dadurch, daß die Werte innerhalb der entsprechenden Placeboperiode unverändert blieben.

Ein unerwarteter Effekt trat in den Teilgruppen mit der kürzesten peak flow time auf (AB10 a, b, c und AB13 a,b). In diesen Teilgruppen verlängerte sich die peak flow time unter Wirkstoff signifikant, wobei sie innerhalb der entsprechenden Placeboperiode ebenfalls unverändert blieb.

4.3.2. Ergebnisse der Berechnungen mit einer Gruppeneinteilung nach der Größe der Ausgangswerte des absoluten peak flow

4.3.2.1. Patienten mit einem absoluten peak flow zwischen 0 und 3,9 ml/min x 100 ml Gewebe

4.3.2.1.1. Teilgruppen AB2C a, b (rechtes Bein)

Nach dreimonatiger Wirkstofftherapie erhöhte sich in der Teilgruppe AB2C b der absolute peak flow signifikant um 1,4 ml/min x 100 ml Gewebe (≙ 51,3 %) (Diagramm 11).

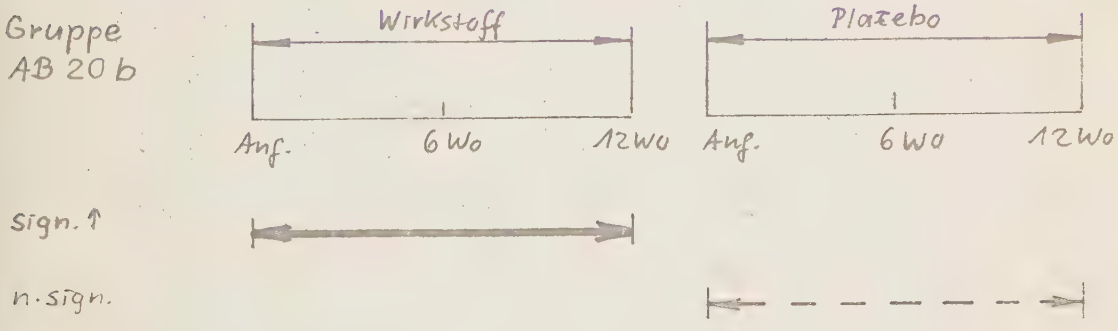


Diagramm 11 (abs. peak flow)

Dieses Ergebnis in einer Teilgruppe mit den niedrigsten absoluten peak flow deutet auf eine möglicher therapeutische Wirksamkeit von Pyridinolcarbamat hin.

Unterstützt wird diese Annahme durch die Konstanz der Werte unter Placebotherapie.

..5.2.1.2. Teilgruppen AB23 a, b (linkes Bein)

...n zeigte sich eine signifikante Erhöhung des absoluten ...eak Flow nach dreimonatiger Fluanbotherapie in der Teil-...ruppe AB23 b um 2,0 ml/min = 100 ml Gewebe (≙ 45,4 %) (Diagramm 12), wobei die Werte unter Wirkstoff konstant ...blieben.

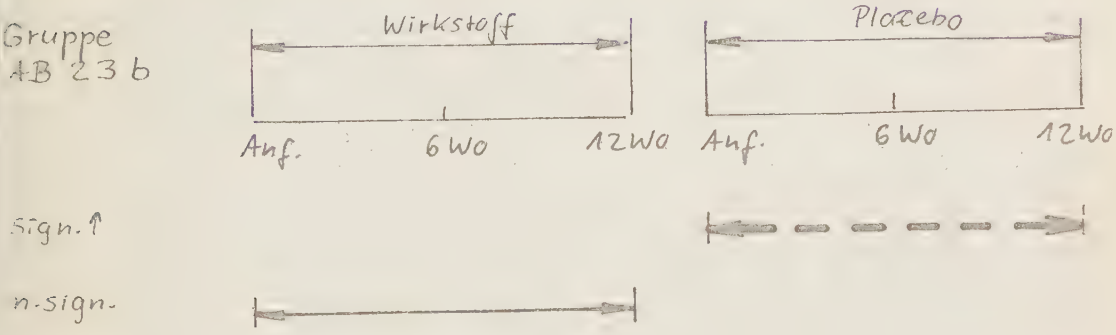


Diagramm 12 (abs. peak flow)

5.2.2. Patienten mit einem absoluten peak flow zwischen 8,0 und 11,9 ml/min x 100 ml Gewebe - Teilgruppen AB21 a, b, c und AB24 a, b, c

In diesen Teilgruppen traten keine signifikanten Differenzen bei einer statistisch auswertbaren Patientenzahl auf.

5.2.3. Patienten mit einem absoluten peak flow von mehr als 12,0 ml/min x 100 ml Gewebe - Teilgruppen AB22 a, b, c und AB25 a, b

Es traten in der Teilgruppe AB22 c keine signifikanten Differenzen bei statistisch auswertbarer Patientenzahl auf, während in den Teilgruppen AB22 a, b und AB25 a, b die Patientenzahl zu klein war.

3.5.3.4. Bewertung der unter 3.5.2. beschriebenen Ergebnisse

In der Teilgruppe AD20 b (rechts) (niedrigster absoluter peak flow) zeigte sich ein möglicher Hinweis für eine charakteristische Wirksamkeit des geprüften Wirkstoffes. Der absolute peak flow erhöhte sich nach dreimonatiger Wirkstofftherapie signifikant und blieb unter Plazebotherapie konstant.

Eingeschränkt wird die Gültigkeit dieses Ergebnisses durch das Fehlen einer signifikanten Erhöhung des absoluten peak flow in der Kontroll-Teilgruppe AD29 b (links) (niedrigster absoluter peak flow) und durch das Auftreten einer signifikanten Erhöhung des absoluten peak flow während der Plazebotherapie in dieser Gruppe.

5.3. Ergebnisse der Beobachtungen mit einer Gruppenaufteilung nach der Größe der Ausgangswerte des relativen peak flow

5.3.1. Patienten mit einem relativen peak flow zwischen 1,0 und 2,9

5.3.1.1. Teilgruppen AB16 a, b (rechtes Bein)

Eine signifikante Erhöhung des relativen peak flow zeigte sich nach einwöchiger Wirkstoffbehandlung in der Teilgruppe AB16 a. Sie betrug 1,0 (≙ 47,6 %) (Diagramm 13).

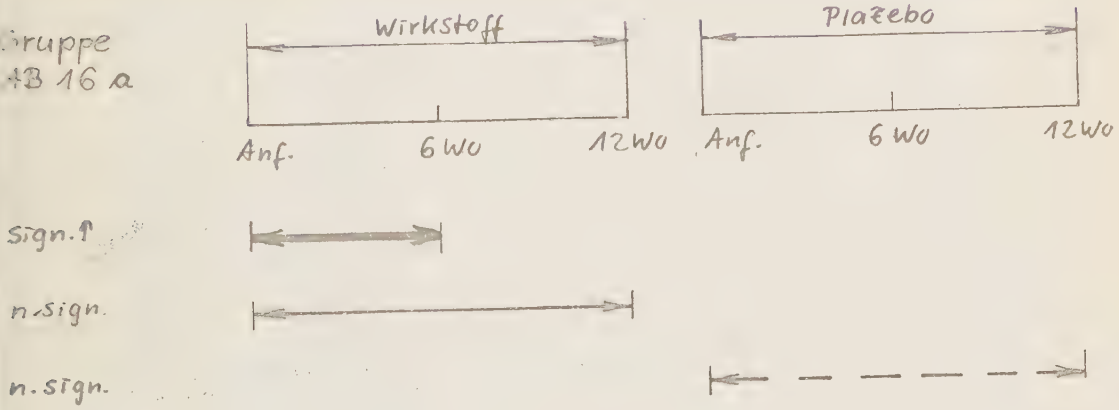


Diagramm 13 (rel. peak flow)

Dieses Ergebnis ist nicht auf die Wirkung des gepulften Ultraschalles zurückzuführen, da nach einwöchiger Wirkstoffbehandlung die signifikante Erhöhung des relativen peak flow nicht mehr auftrat.

5.3.1.2. Teilgruppen AB18 a, b, c (linkes Bein)

In der Teilgruppe AB18 a zeigte sich eine signifikante Erhöhung des relativen peak flow um 1,4 (≙ 77,8 %) nach sechswöchiger und um 0,7 (≙ 38,9 %) nach zwölfwöchiger Wirkstofftherapie (Diagramm 14). In der Teilgruppe AB18 b fand sich ebenfalls eine signifikante Erhöhung des relativen peak flow nach dreimonatiger Wirkstofftherapie um 0,6 (≙ 33,3 %) (Diagramm 14). Ebenso nahm der relative peak flow in der Teilgruppe AB18 c um 0,6 (≙ 42,9 %) nach zwölfwöchiger Wirkstofftherapie signifikant zu (Diagramm 14).

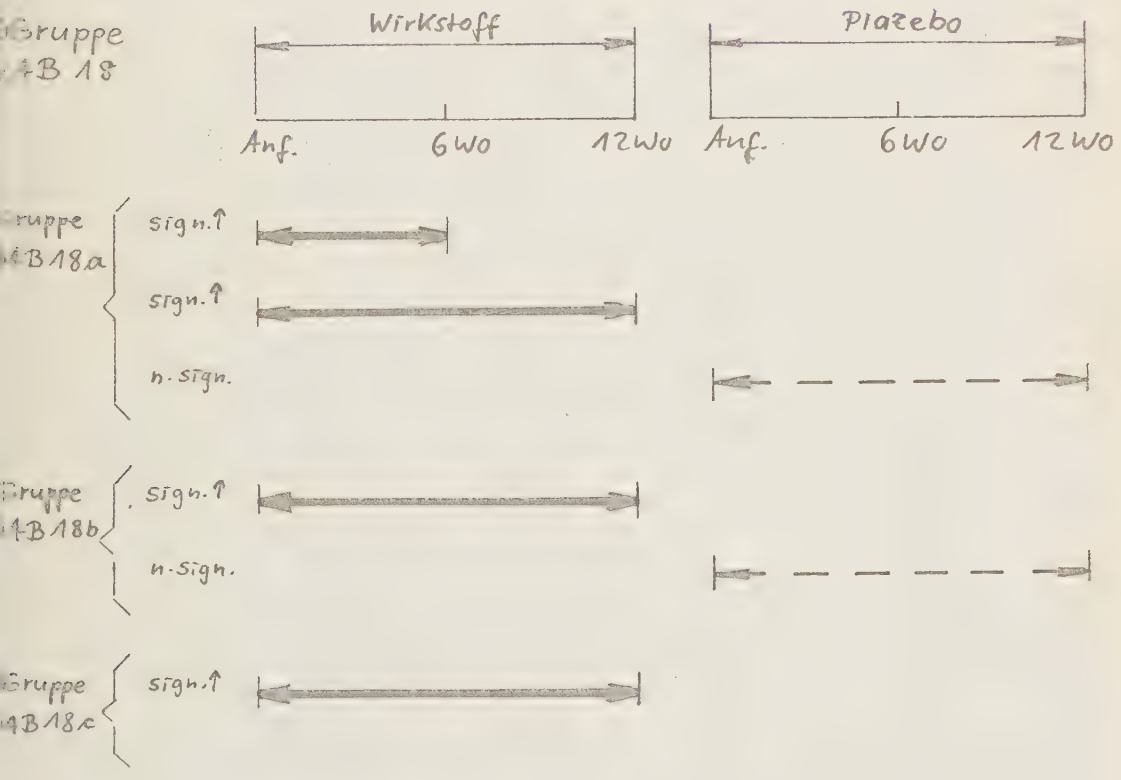


Diagramm 14 (rel. peak flow)

Dieses Ergebnis in den Teilgruppen mit dem niedrigsten relativen peak flow gibt einen Hinweis für die therapeutische Wirksamkeit des gegebenen Arzneimittels. Unterstützt wird die Annahme einer Wirkung durch die Konstanz der Werte innerhalb der Placebogruppe in den Teilgruppen AB18 a und b.

3.5.3.2. Patienten mit einem relativen peak flow von mehr als 3,0 - Teilgruppen AB17 a,c,b und AB19 a, b

In den Teilgruppen AB17 b, AB17 c und AB19 b traten keine signifikanten Unterschiede auf. In den Teilgruppen AB17 a, AB19 a war die Patientenzahl zu klein.

3.5.3.3. Bewertung der unter 3.5.3. beschriebenen Ergebnisse

Ein Hinweis für eine therapeutische Wirksamkeit von Pyridinolcarbamat zeigte sich in den Teilgruppen AB18 a, b, c (niedrigster relativer peak flow) durch die signifikante Besserung des relativen peak flow nach dreimonatiger Wirkstofftherapie.

Demgegenüber wird die Gültigkeit dieses Ergebnisses dadurch, daß in den Vergleichs-Teilgruppen AB16 a, b keine eindeutig signifikanten Besserungen des relativen peak flow innerhalb der Wirkstoff-Therapieperiode auftraten.

3.6. Zusammenfassende Beurteilung der unter 3.5. beschriebenen Ergebnisse

Die folgende Tabelle (Tabelle 11) gibt einen Überblick über alle Ergebnisse, die aus den genannten Gruppeneinteilungen [illegible].

peak flow time		5"		20"		40"	
		rechts	links	rechts	links	rechts	links
[illegible]-	a	+ AB10	- AB13	/ AB11	/AB14	/ AB12	/ AB15
[illegible]-	b	+ AB10	+ AB13	/ AB11	/AB14	(+) AB12	(+) AB15
[illegible]	c	+ AB10		/ AB11	/AB14		
absoluter peak flow (Minute x 100 ml Gewebe)		0 - 5,9		6,0-11,9		12,0	
		rechts	links	rechts	links	rechts	links
[illegible]-	a	/ AB20	/ AB23	- AB21	/AB24	/ AB22	/ AB25
[illegible]-	b	(+) AB20	+ AB23	- AB21	-AB24	/ AB22	/AB25
[illegible]	c			- AB21	-AB24	- AB22	
[illegible] peak flow		1,0-2,9		3,0			
		rechts	links	rechts	links		
[illegible]-	a	+ AB16	(+) AB18	/ AB17	/AB19		
[illegible]-	b	+ AB16	(+) AB18	- AB17	-AB19		
[illegible]	c		(+) AB18	- AB17			

+ signifikante Differenz

- nicht signifikante Differenz

(○) Hinweis für therapeutischen Effekt

/ Patientenzahl zu klein

Tabelle 11

Aus den Berechnungen ergaben sich bei jedem Parameter Hinweise für einen therapeutischen Effekt des geprüften Arzneimittels.

- peak flow time

Es fand sich eine signifikante Verkürzung der peak flow time nach dreimonatiger Wirkstofftherapie in der Gruppe mit der längsten peak flow time beim rechten und beim linken Bein (Teilgruppen AB12 a, b und AB15 a, b).

- absoluter peak flow

Der absolute peak flow erhöhte sich signifikant nach dreimonatiger Wirkstofftherapie in der Teilgruppe AB20 a, b (rechtes Bein) bei Patienten mit schlechter Durchblutung. Eingeschränkt wird die Gültigkeit dieses Ergebnisses durch das Fehlen einer signifikanten Differenz in der Kontrollteilgruppe AB23 a, b (linkes Bein) im gleichen Behandlungszeitraum.

- relativer peak flow

Eine signifikante Vergrößerung des relativen peak flow zeigte sich nach dreimonatiger Wirkstofftherapie in der Teilgruppe AB15 a, b, c (linkes Bein) bei Patienten mit schlechter Durchblutung. Die Gültigkeit dieses Ergebnisses wird durch das Fehlen einer signifikanten Differenz in der Kontrollteilgruppe AB16 a, b (rechtes Bein) im gleichen Behandlungszeitraum eingeschränkt.

Diese signifikanten Veränderungen von peak flow time, absolutem und relativem peak flow im Sinne einer Verbesserung der Durchblutung der entsprechenden Extremitäten der Patienten sind als Hinweis auf einen therapeutischen Effekt von Pyridinolkarbamat zu werten.

Ein unerwarteter Effekt im Sinne einer Durchblutungsverschlechterung trat in den Teilgruppen AB10 a, b, c und AB13 a, b auf, in denen sich Patienten mit einer peak flow time von 5 Sekunden befinden. In diesen Teilgruppen mit anfänglich guter Durchblutung verlängerte sich die peak flow time signifikant innerhalb der Wirkstofftherapiephase, während sie unter Placebotherapie konstant blieb.

4. DISKUSSION

4.1 Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit von Pyri- [illegible]

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die als Teil einer Pilotstudie [illegible] Wirksamkeit von Pyridinolcarbamat durch- [illegible] ausgewertet [illegible]. Die [illegible] Untersuchungen wur- [illegible] Patienten mit arteriographisch gesicher- [illegible] arterieller Durchblutungsstörungen der unteren Extremitäten [illegible] durchgeführt.

Die Beurteilung der Ergebnisse bereitete erhebliche Schwierigkeiten, da eine eindeutige [illegible] nicht nachgewiesen [illegible].

[illegible] Pyridinolcarbamat [illegible] Ergebnisse in den Gruppen [illegible], A1, [illegible], AB12b, AB15b, AB16a, AB18 [illegible] und AB27c. In diesen Gruppen fand sich eine signifikante Verkürzung der peak flow time bzw. eine Vergrößerung des relativen [illegible] peak flow unter Wirkstoff- [illegible] im Sinne einer Durchblutungsverbesserung.

[illegible] wird die Gültigkeit der Ergebnisse durch fol- [illegible] der Patienten, die nicht auf das geprüfte Arzneimittel zurückzuführen [illegible]:

1. Eine signifikante Erhöhung des relativen peak flow innerhalb der Plazeboperiode der Gruppe A2.
2. In der Untergruppe [illegible] eine signifikante Erhöhung des relativen peak flow innerhalb der Plazeboperiode.
3. Eine signifikante Verkürzung der peak flow time in der Untergruppe B13 unter Plazebotherapie.
4. In der Untergruppe [illegible] eine signifikante Erhöhung des relativen peak flow und eine signifikante Verkürzung der peak flow time innerhalb der Plazeboperiode.
5. Unter Plazebotherapie eine signifikante Erhöhung des relativen peak flow in der Untergruppe B9.

6. In der Teilgruppe AB10a-c und in der Vergleichsteilgruppe AB13b eine Verlängerung der peak flow time innerhalb der Wirkstofftherapiephase bei Konstanz der Werte unter Placebo.
7. Eine signifikante Erhöhung des absoluten peak flow in der Teilgruppe AB23b innerhalb der Placeboperiode.

Bei therapeutischer Wirksamkeit des geprüften Arzneimittels hätten sich in den Gruppen A2, B7, B9, B13, B14 und AB23b die Werte des absoluten peak flow, des relativen peak flow und der peak flow time unter der Behandlung mit Pyridinolcarbamat im Sinne einer Durchblutungsverbesserung verhalten müssen, im Gegensatz dazu hätten die während der Placebobehandlung ermittelten Werte sich nicht signifikant verändern dürfen.

In den Teilgruppen AB10a-c und AB13b hätte sich die peak flow time bei therapeutischer Wirksamkeit von Pyridinolcarbamat verkürzen oder wenigstens konstant bleiben müssen.

Die Veränderungen in der Gruppe A2, den Untergruppen B7, B9, B13, B14 und in den Teilgruppen AB10a-c, AB13b, AB23b sind auf die unter 2.3.2. genauer beschriebenen Schwierigkeiten bei der Auswertung der Plethysmogramme zurückzuführen.

Es fanden sich u.a. erhebliche Schwankungen der Anfangswerte des absoluten und relativen peak flow und der peak flow time (siehe Tabelle 12).

	absoluter peak flow (ml/minx 100 ml Gewebe)	relativer peak flow	peak flow time (Sekunden)
Gruppe A	1,8 - 22,0	0,78 - 6,42	5 - 18o
Gruppe B	1,4 - 28,8	0,67 - 14,4	5 - 12o

Tabelle 12

Da mit statistischen Tests nachgewiesene signifikante Unterschiede nur unter der Voraussetzung des Vergleichs homogener Gruppen gültig sind, war die Bildung von Unter- bzw. Teilgruppen erforderlich. Eine weitere Voraussetzung für die Gültigkeit statistischer Tests ist eine Mindestzahl von Patienten in den zu vergleichenden Gruppen.

Da die Gruppe A nun insgesamt 71 und die Gruppe B 32 Patienten umfaßt, waren 43,8% der Unter- und 42,5 % der Teilgruppen von Gruppe A und B (Untergruppen: A3 - A6, A10, A16, B6, B10, B16; Teilgruppen: AB11a-c, AB13a, AB14a-c, AB15a, AB17a, AB19a, AB20a, AB22a-b, AB23a, AB24a, AB25a-b) mit n < 10 für eine statistische Auswertung zu klein. Das bedeutet bei dem schon kleinen, aber inhomogenen Patientenkollektiv einen Informationsverlust bezüglich der Wirksamkeit des geprüften Arzneimittels von fast 50 %.

Die signifikante Verlängerung der peak flow time in den Teilgruppen AB10a-c und AB13b unter Therapie mit Pyridinolkarbamat läßt annehmen, daß der Wirkstoff Pyridinolkarbamat bei Patienten mit guter oder nur gering eingeschränkter Durchblutung wahrscheinlich sogar einen eher negativen Einfluß ausübt.

Wenn man mit SOLDATA (150) davon ausgegangen wird, daß die Wirkung von Pyridinolkarbamat eher über einen Einfluß auf den Kollateralkreislauf und die Mikrozirkulation als auf atherosklerotisch veränderte große Gefäße erfolgt, kann angenommen werden, daß die Durchblutungsverbesserung in den Gruppen mit schlechter Durchblutung (Teilgruppen: AB12b, AB15b, AB19a-c, AB23b) über eine gute Kollateralkreislaufbildung erreicht wurde. In den Teilgruppen AB10a-c und AB13b hatte wegen der guten oder nur gering eingeschränkten Durchblutung die Kollateralbildung noch nicht eingesetzt, und das geprüfte Arzneimittel hatte wirkungslos, sodaß es unter Pyridinolkarbamat sogar zu einer fortschreitenden Durchblutungsverschlechterung kommen konnte.

In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, daß die unter klinisch-praktischen Verhältnissen gewonnenen Ergebnisse bezüglich der therapeutischen Wirksamkeit von Pyridinolkarb-

...sel nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragbar sind. Diese Probleme in der Übertragbarkeit sind nach KETTLER (91) einerseits in speziesbedingten Stoffwechselunterschieden, sowie vor allem aber in andererseits bestehenden morphologischen Unterschieden der im Tierexperiment erzeugten Arteriosklerose (nur Stadium I) und der Arteriosklerose beim Menschen zu sehen.

In der Literatur gibt es einige Hinweise auf durchblutungsfördernde Wirkungen von Pyridinolkarbamat. (siehe Tabellen 13 a-c, 14).

Während die Ergebnisse SHIMAMOTOs (139) hinsichtlich der Beurteilung des Parameters peak flow time interessant sind und wegen der Doppel-Blind-Anordnung der Untersuchung mit einer Behandlungsdauer von jeweils 10 Wochen mit den Ergebnissen dieser Arbeit vergleichbar wären, wurde nur eine unwesentliche Verlängerung der peak flow time von 0,07 Sekunden bei $p < 0,05$ % nach Wirkstoffgabe beschrieben. Dieses Ergebnis stellt die Bedeutung einer therapeutischen Wirksamkeit von Pyridinolkarbamat eher in Frage, zumal nur bei 11 von 126 Patienten dieser positive Effekt beobachtet wurde. In weiteren Untersuchungen SHIMAMOTOs ist eine Bewertung der Ergebnisse nicht möglich (siehe Tabelle 13 e).

Eine gewisse Vergleichbarkeit zu den Ergebnissen vorliegender Arbeit bietet auch die Untersuchung von DE CREE (31). Er beschreibt - jedoch ohne statistische Beweisführung oder Angabe des Ausmaßes - einen Anstieg des peak flow und eine Verlängerung der peak flow time bei Patienten mit schlechter Durchblutung (siehe Tabelle 13 c).

Zusammenfassend kann eingeschätzt werden, daß die durch plethysmographische Untersuchungen (Tabellen 13 a-c) gesicherten Hinweise auf eine therapeutische Wirksamkeit von Pyridinolkarbamat nur bedingt gültig sind. Die unterschiedlichen Versuchsbedingungen, wie stark variierende Patientenzahlen (Studien mit 20 - 1000 Patienten) - in der Regel aber zu kleine Patientenkollektive mit erheblicher Heterogenität (Geschlecht: gleichzeitige Untersuchungen an weiblichen und männlichen Patienten; Alter: 24 - 81 Jahre) - unterschiedliche Erkrankungsdauer an Arteriosklerose ob-

literens (ein Monat bis drei Jahre), uneinheitliche Behandlungsdauer (4 Tage bis 3 Jahre), die Therapie in einem Dosisbereich von 750 - 2000 mg Pyridinolkarbamat einerseits, und unzureichende Angaben hinsichtlich der Art und des Ausmaßes der Änderung plethysmographischer Parameter, sowie hinsichtlich der Durchführung statistischer Prüfungen andererseits, schränken die Aussagefähigkeit und Vergleichbarkeit der Ergebnisse ein oder machen sie unmöglich.

Untersuchungsergebnisse zur therapeutischen Wirksamkeit von Pyridinolkarbamat ohne Anwendung der plethysmographischen Meßtechnik sind in der Tabelle 14 zu überblicken.

Anhand klinischer Parameter wurde versucht, Aussagen über die therapeutische Wirksamkeit von Pyridinolkarbamat zu treffen. Neben den o.g. ebenfalls zutreffenden Einschränkungen durch uneinheitliche Untersuchungsbedingungen sind die hierbei gewonnenen Ergebnisse durch die mangelnde Standardisierung und Berücksichtigung statistischer Anforderungen an Planung und Auswahl klinischer Prüfungen nur bedingt aussagefähig.

Abschließend sei bemerkt, daß die Autoren selbst ihre Ergebnisse sehr vorsichtig interpretieren und dabei auf die Möglichkeit einer therapeutischen Wirksamkeit von Pyridinolkarbamat hinweisen.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß zwar die Tendenz einer positiven, d.h. durchblutungsfördernden Wirkung von Pyridinolkarbamat bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen besteht, welche anhand der ermittelten Untersuchungsergebnisse und Mängel in der Prüfplanung nur schwer nachzuweisen ist. Um eindeutigere Aussagen über die Wirksamkeit von Pyridinolkarbamat zu erhalten, müßten nach den unter 4.2. näher beschriebenen Auswahlkriterien weitergehende Untersuchungen durchgeführt werden.

Bei jedem Arzneimittel muß das mit der Behandlung verbundene Risiko in einem vertretbaren Verhältnis zum therapeutischen Nutzen stehen. Im Rahmen dieser Arzneimittelprüfung wurde jedoch bei 5 % der behandelten Patienten eine erhebliche Hepatotoxizität beobachtet. Eine detaillierte Darstellung zur Frage der Hepatotoxizität ist in der Dissertation von

STRUNK (134) zu finden.

Aufgrund der sowohl bei den behandelten Patienten beobachteten klinischen Symptomatik der peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen als auch der funktionellen Untersuchungen zur Erfassung der Veränderung einer peripheren Durchblutung ergaben sich nur Hinweise auf eine therapeutische Wirksamkeit von Cyclandelatromat. Deshalb und wegen der beobachteten Hepatotoxizität kann eine weiterführende Untersuchung nicht empfohlen werden.

	der Patienten	der Patienten	lungsdauer		Pyridinolkarbamat	
[illegible] (139)	126 (121 männl., 5 weibl.	33 - 79 Jahre, ø 57 Jahre	10 Wochen (Doppel-Blindversuch)	-	Bei 11 Pat. nach der Wirkstoffgabe Senkung der peak-flow time um 0,07 Sek. und Senkung der relativen peak flow time (peak flow time/ Abklingzeit der RU) um 0,07 Sek. bei $p < 0,05$ %. Bei 4 Pat. nach 10-wöchiger Plazebogabe Verlängerung der peak flow time, die bei Behandlung mit Pyridinolkarbamat unverändert blieb. Bei 5 Pat. weder unter Plazebo noch unter Wirkstoff Veränderung. Bei 106 Pat. kein therapeutischer Effekt feststellbar.	Insgesamt ist der Erfolg der Pyridinolkarbamattherapie sowohl im Ausmaß (4-11 Pat.) mit Wirkung, 106 Pat. ohne Effekt) als auch in der Intensität (Verkürzung um 0,07 Sek.) als äußerst gering anzusehen.
SHIMAMOTO (139)	43	33 - 79 Jahre, ø 57 Jahre	10 Wochen	1500 mg	Signifikante Verkürzung der peak flow time ($p < 0,01$%). (signifikante Verlängerung der Claudicatiozeit bei $p < 0,05$%, Rückgang von Ulcera Zyanose, Schmerzen und Parästhesien)	Ausmaß der signifikanten Verkürzung der peak flow time nicht angegeben.
SHIMAMOTO	23	30 - 62 Jahre	4 - 6 Wochen	1 g	Verkürzung der peak flow time nachgewiesen (Zyanoserückgang, Zunahme der Hauttemperatur und Claudicatiozeit, Heilung von Nekrosen und Ulcera)	Wertung der therapeutischen Wirksamkeit nicht möglich, da geringe Anzahl der Pat. mit großem Altersunterschied stark variierende Erkrankungsdauer (1 Mo. - 3 Jahre) und unzureichende Angabe des Ausmaßes der peak flow time-Verkürzung.

Tabelle 12 ...

	Patienten	Patienten	dauer			
Atsumi (6)	43 (24auswertbar	33 - 79Jahre	10 Wochen (Doppel-Blindversuch)	1500 mg/d	Bei 75 % der Pat. Verbesserung im Plethysmogramm bei p = 0.01% während der Behandlung mit Pyridinolkarbamat. (Verbesserung von Claudicatiozeit, Rückgang von Zyanose, Schmerz und Parästhesien)	Gültige Beurteilung dieses Ergebnisses ist wegen unzureichender Angabe des Ausmaßes und der Art des plethysmographischen Parameters ausgeschlossen.
Atsumi (6)	180	24 - 78 Jahre	5 Wochen - 3 Jahre	-	33,4% Verbesserung im Plethysmogramm (Verlängerung der Gehstrecke; Rückgang von Ruheschmerz, Parästhesien, Zyanose; Ulcusheilung)	
Drabe (159)	1000	-	1 - 3 Monate	750 - 1500 mg	Nach 1 - 4,5 Monaten Verbesserung im Plethysmogramm im Sinne einer schwach diskrotischen Zacke mit Erhöhung der Ausschläge. (Verbesserung im Arteriogramm, Heilung oder Schrumpfung des Ulcus, Verbesserung der Gehstrecke, Steigerung der Hauttemperatur, Rückgang der Zyanose	Keine statistisch gesicherten Aussagen.
Carlon (29)	40	42 - 81 Jahre	8 - 12 Wochen	750 mg	Zunahme des peripheren arteriellen Durchflusses in Prozent: >100% Zunahme bei 20% der Pat. > 50% Zunahme bei 47,5% d.Pat. < 50% Zunahme bei 15 % d.Pat. keine Zunahme bei 17,5% d.Pat.	Keine Angabe über eine statistische Prüfung

Tabelle 13 b

Autor	Anzahl der Patienten	Alter der Patienten	Behandlungsdauer	Dosis	Aussagen zur Wirksamkeit von Pyridinolkarbamat	Bewertung der Studie
Ulang (76)	20	-	4 Monate	-	Verbesserungen im Plethysmogramm: zu 20% unter Wirkstoff, 0 % unter Plazebo Leichte Verbesserung im Plethysmogramm: zu 45 % unter Wirkstoff und 20 % unter Plazebo.	Unzureichende Angaben über Art und Ausmaß des plethysmographischen Parameters.
Walton (162)	33 (25 auswertbar)	-	4 Monate	1 - 2 g	Bei 60 % der Patienten Anstieg des peak flow in geringer Stärke in der Wirkstoffphase, der die Kontrollwerte (Plazebo) nicht signifikant überstieg. (Zunahme der Claudicatiozeit)	Unzureichende Angabe der durchgeführten statistischen Prüfung. Kein Nachweis eines therapeutischen Effektes.
De Graa (31)	31	44 - 71 Jahre (Ø 61,5)	6 Monate	10 mg/d	Anstieg des peak flow und Verkürzung der peak flow time bei Patienten mit schlechter Durchblutung. (Verlängerung der Claudicatiozeit)	Unzureichende Angabe des Ausmaßes der Änderung der Parameter und fehlende statistische Beweisführung.

Tabelle 13 c

Autor	Anzahl der Patienten	Alter der Patienten	Behandlungsdauer	Dosis	Angaben zur Wirksamkeit von Pyridinolkarbamat
SOLDA-TI 150	30	40-75 Jahre	10 Monate	-	Verlängerung der Claudicatio-Gehstrecke und der Claudicatiozeit, Rückgang von Kältegefühl, Zyanose, Parästhesien, Schmerz, Wiederkehr des peripheren Pulses, Heilung oder Schrumpfung des Ulkus, Zunahme der Hauttemperatur
nÉDI 1?	59	-	1,5 Jahre	1500 mg	
UNLI 160	25	31-57 Jahre	4-22 Wochen	750 mg	
ISHITO-RI 80	20	38-78 Jahre	1-6 Monate	1500 mg	
WALDOR 84	16	28-82 Jahre	4 Tage-7 Monate	750 mg	
HEISIG 66	42	40-74 Jahre	12 Wochen	1500 mg	Verbesserungen in Ergometrie, Rheographie, Oszillographie, Infrarotthermographie

Tabelle 14

4.2. Empfehlung von Kriterien zur Planung von Untersuchungen zum Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit von Antiarteriosklerotika mit Hilfe der Plethysmographie

Ausgehend von den bei der Auswertung der Ergebnisse gesammelten Erfahrungen ist die besondere Beachtung bestimmter Schwerpunkte für die Durchführung der Untersuchungen eines Antiarteriosklerotikums zu empfehlen.

Diese Schwerpunkte umfassen die Prüfplanung, die Durchführung der speziellen Methodik, Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit und die Auswertung der Ergebnisse.

4.2.1. Prüfplanung

Zur Prüfplanung gehören: 1. die Auswahl der Patienten nach klinischen, angiographischen und plethysmographischen Gesichtspunkten,
2. die Patientenzahl und
3. die Wahl der speziellen Untersuchungsmethodik und Meßanordnung.

Zu 1. Auswahlkriterien

Grundvoraussetzung für die Untersuchung sind eine weitgehend gleichartige Verteilung von Alter und Geschlecht in den Gruppen und Kontrollgruppen.

Klinik

Die klinischen Untersuchungen, die sich weitgehend auf einfache Funktionstests beschränken, lassen eine Stadieneinteilung der Arteriosklerose nach FONTAINE zu. Empfehlenswert für die Prüfung eines Antiarteriosklerotikums sind Patienten mit den Stadien II und III bei Kurzzeituntersuchungen und den Stadien I und II bei Langzeituntersuchungen. Dabei wird davon ausgegangen, daß bei Langzeituntersuchungen eine Einschätzung der Progredienz der Erkrankung und der Chance des Aufhaltens des Prozesses durch das Antiarteriosklerotikum gegeben werden soll.

Angiographie

Durch angiographische Untersuchungen ist eine weitere Auswahl der Patienten nach Art und Lokalisation arterieller Verschlüsse und Stenosen möglich. Da die Möglichkeit besteht, daß ein Antiarteriosklerotikum bei unterschiedlicher Art und Lokalisation arterieller Veränderungen auf verschiedene Weise reagiert, sollte eine angiographisch homogene Patientenauswahl getroffen werden.

Plethysmographie

Die Plethysmographie stellt das entscheidende Kriterium zur Auswahl eines homogenen Patientenkollektives der-

Vorliegende Ergebnisse zeigten, daß unter klinischen und angiographischen Gesichtspunkten sorgfältig ausgewählte Patientenkollektive nach eine große Streuung der plethysmographischen Werte aufwiesen (Tabelle 13).

Wie der Abbildung 12 gut eine deutliche Dreiteilung des Patientenkollektives nach guter oder gering eingeschränkter, stärker eingeschränkter und schlechter Durchblutung hervor (siehe Tabelle 6).

Um ein möglichst homogene Gruppen zu erhalten, sollte eine Teilung des Patientenkollektives nach Stärke der Durchblutung entsprechend dem in Kapitel 2.3.2.2.1. beschriebenen Schema vorgenommen werden. Dabei sollte davon ausgegangen werden, daß die Werte des absoluten und relativen peak flow und der peak flow time in einem bestimmten Größenbereich liegen. Dafür bietet sich die in der Tabelle 14 beschriebene Einteilung, die zu vorliegender Arbeit verwandt wurde, an.

	peak flow time (Sekunden)	absoluter peak flow (ml/min. x 100 ml Gewebe)	relativer peak flow
schlechte Durchblutung	>20	0 - 5,9	1,0 - 2,9
stärker eingeschränkte Durchblutung	20	6,0 - 11,9	
gute oder gering eingeschränkte Durchblutung	5	>12,0	>3,0

Tabelle 14

Zu 2. Patientenzahl

Es ist zu fordern, eine Zahl von 20 bis 40 Patienten pro homogenem Teilkollektiv nicht zu unterschreiten.

Die Begründung ergibt sich aus den vorliegenden Ergebnissen, wobei Mehrwertausfälle durch Nichterscheinen von Patienten, aus technischen Gründen und durch den Versuch der Homogenisierung der Gruppen mit stark streuenden Werten entstanden. Letzteres wird in der Abbildung 12 verdeutlicht. Die Werte der Patienten streuen so stark, daß die in der Tabelle 5 genannte Dreiteilung des Patientenkollektivs nötig wird.

In dieser Arbeit ist mit gutem Erfolg eine weitere Unterteilung der Werte jedes einzelnen Parameters vorgenommen worden. Es ergaben sich die in der Tabelle 14 zusammengefaßten Wertbereiche für den absoluten und relativen peak flow und für die peak flow time.

Zu 3. Wahl der speziellen Untersuchungsmethodik und Meßanordnung

Es erscheint am einfachsten, bei arteriosklerotisch bedingten peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen das Ausmaß der Störung der Extremitätendurchblutung als Therapiegrundlage zu nehmen, da dieses in enger Beziehung zum Schweregrad und zur Lokalisation der Arteriosklerose steht. Dabei ist es nur möglich, Aussagen über die Hämodynamik, nicht aber über die Floridität und Progressivität des Krankheitsprozesses zu machen.

Da bisher keine funktionsdiagnostischen oder biochemischen Möglichkeiten zur Erfassung der Progredienz oder Floridität der Arteriosklerose zur Verfügung stehen, wird die Durchblutungsmessung als Methode zur indirekten Erfassung der Gefäßveränderungen bei Arteriosklerose angewandt.

Entsprechend der speziellen Fragestellung vor Beginn der Untersuchung hat die Wahl der speziellen Methode zu erfolgen.

Mit Hilfe der Plethysmographie kann der Einfluß eines Antiarteriosklerotikums auf die Extremitätendurchblutung unter Ruhe-

und Belastungsbedingungen festgestellt werden. Im Gegensatz dazu sind mit Rheo- und Oszillographie nur Aussagen über die Ruhedurchblutung möglich.

Als geeignetste plethysmographische Methode ist die EKG - gesteuerte strain - gauge - Plethysmographie anzusehen.

Die spezielle Meßanordnung (Anzahl, Häufigkeit der Messungen usw.) ist entsprechend der jeweils zu prüfenden Fragestellung festzulegen.

Obwohl mit der Plethysmographie eine objektive Beurteilungsmethode zur Verfügung steht, muß aufgrund der vielfältigen Faktoren, welche die Extremitätendurchblutung beeinflussen können, die Prüfung eines Antiarteriosklerotikums stets als kontrollierte Versuchsanordnung, am günstigsten doppelt blind gegen Placebo, erfolgen.

4.2.2. Durchführung der speziellen Methodik

Vorbedingungen zur Untersuchung

Um eine Vergleichbarkeit der Meßwerte mehrerer Patienten zu erreichen, ist es erforderlich, standardisierte Bedingungen für die Untersuchung der Patienten zu schaffen. Dazu gehören vor allem die unter 1.2.4. näher beschriebene Konstanz der Umgebungstemperatur, die Lagerung des Patienten, eine bestimmte Ruhezeit und ein mehrstündiges Rauchverbot unmittelbar vor der Untersuchung, da Temperaturschwankungen, ungünstige Lage der zu untersuchenden Extremitäten, psychische Belastungen und das Rauchen unter anderem einen erheblichen Einfluß auf die Meßergebnisse ausüben.

Um saisonale jahreszeitlich bedingte Einflüsse auf den Verlauf der Erkrankung bei allen Patienten in gleicher Weise berücksichtigen zu können, sollten die Untersuchungen aller Patienten zum gleichen Zeitpunkt erfolgen.

Einhaltung des Meßrhythmus

Vor Untersuchungsbeginn sollte der Meßrhythmus festgelegt und bei der Untersuchung jedes Patienten genau eingehalten werden. Dadurch werden das Ergebnis verfälschende Verschiebungen der peak flow time bzw. Meßwertausfälle vermieden. Die bei der Auswertung der vorliegenden Meßwerte notwendige 2. Reinigung (siehe 2.3.2.2.3.2.) mit hohem Verlust an Meßergebnissen würde dann entfallen.

Anzahl der Untersuchungen

Die Anzahl der Untersuchungen jedes Patienten ist abhängig von der erforderlichen Behandlungsdauer und davon, ob eine Versuchsanordnung in offenem oder doppelten Blindversuch bzw. mit einmaligem oder gekreuztem Behandlungsmodus erfolgt. Vor dem Beginn einer Prüfung sollten nach Möglichkeit mehrere Voruntersuchungen zur Ermittlung möglichst genauer Ausgangswerte durch-

geführt werden.

Die Anzahl der Untersuchungen während des Untersuchungszeitraumes ist abhängig von der Behandlungsdauer und von den pharmakodynamischen Eigenschaften des Präparates. Jede Behandlungsperiode sollte prinzipiell mit einer Abschlußuntersuchung beendet werden, wobei in der Regel auch Untersuchungen zur Dauer eines erzielten therapeutischen Effektes nach Absetzen der Therapie wichtig sind.

Bei gewählter Versuchsanordnung ist unbedingt die Dauer der therapeutischen Wirksamkeit nach Absetzen der Behandlung zu berücksichtigen, gegebenenfalls unter Zwischenschaltung einer nochmaligen Überwachungsperiode ohne Wirkstoff.

Besonders zu achten ist auf die Vollständigkeit der Plethysmogrammserie jedes untersuchten Patienten, da fehlende Plethysmogramme die Aussagefähigkeit der Ergebnisse einschränken. Aufgrund technischer und persönlicher Probleme der Patienten konnte die geplante Serie von 6 Plethysmogrammen nur zu etwa einem Drittel der untersuchten 67 Patienten (30,2 % rechts, 24,2 % links) zu allen Zeitpunkten realisiert werden. Die Serien mit nur 2 bis 5 Plethysmogrammen (69,8 % rechts, 75,8 % links - siehe Tabelle 7) erschwerten die Auswertung der Meßergebnisse erheblich (siehe 2.3.2.2.3.3.).

Auswahl der Parameter

Vor Beginn jeder Arzneimittelprüfung sind die zur Auswertung am besten geeigneten Parameter festzulegen. Für die Untersuchung von Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen mit Hilfe der Plethysmographie können fünf Parameter mit unterschiedlicher Aussagefähigkeit abgeleitet werden (siehe 2.3.2.2.).

Am geeignetsten für die schnelle plethysmographische Erfassung selbst geringer Durchblutungsänderungen sind der peak flow und die peak flow time. Sie bringen als direkte Parameter die Regulationsbreite der arteriellen Strombahn am ehesten zum Ausdruck. Sie ermöglichen nach der durch arterielle Okklusion künstlich erzeugten Claudicatio-Symptomatik bereits die objektive Erfassung der Stadien I und II nach FONTAINE.

1.2.3. Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit

Nach unseren Untersuchungen sind Aussagen zur Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse nicht möglich.

Hierzu ist es erforderlich, in kurzen zeitlichen Abständen plethysmographische Untersuchungen mit der jeweils gleichen Meßanordnung am gleichen Patientenkollektiv vor Beginn der Arzneimittelstudie durchzuführen. Daneben ist die Kontrolltherapie mit Placebo in den untersuchten Gruppen und/oder in zusätzlichen Kontrollgruppen angezeigt.

Die Gültigkeit dieses Vorgehens ist mit entsprechenden statistischen Methoden nachweisbar.

2.2.1. Korrelation zwischen der Ruhedurchblutung und den plethysmographischen Meßwerten von absolutem peak flow, relativem peak flow, peak flow time und first flow

Im Rahmen der Auswertung der Ergebnisse wurde untersucht, ob sich Korrelationen zwischen der Ruhedurchblutung und dem absoluten peak flow bzw. dem first flow, sowie zwischen der peak flow time und den absoluten bzw. relativen peak flow feststellen lassen.

Zwischen dem absoluten peak flow und der Ruhedurchblutung läßt sich eine enge Korrelation mit $p < 0{,}1$ % feststellen. Sie berechtigt dazu, die Werte des absoluten peak flow auf die Ruhedurchblutung zu beziehen und die Werte des so entstandenen relativen peak flow als Berechnungsgrundlage zu nutzen. Somit ist die unter 2.2.3. beschriebene Standardisierung gültig.

Auch Vergleich der Werte der peak flow time mit den Werten des absoluten bzw. relativen peak flow zeigte sich ebenfalls eine enge Korrelation mit $p < 0{,}1$ %. Das berechtigt dazu, die unter 2.3.2.2.1. beschriebene Dreiteilung des Patientenkollektivs entsprechend der Werte der peak flow time und des relativen peak flow in Gruppen mit guter oder nur gering eingeschränkter, stärker eingeschränkter und schlechter Durchblutung vorzunehmen.

Der Vergleich der Werte der Ruhedurchblutung mit den Werten des first flow brachte eine Korrelation mit $p < 1{,}0$ % (siehe Abbildung 19).

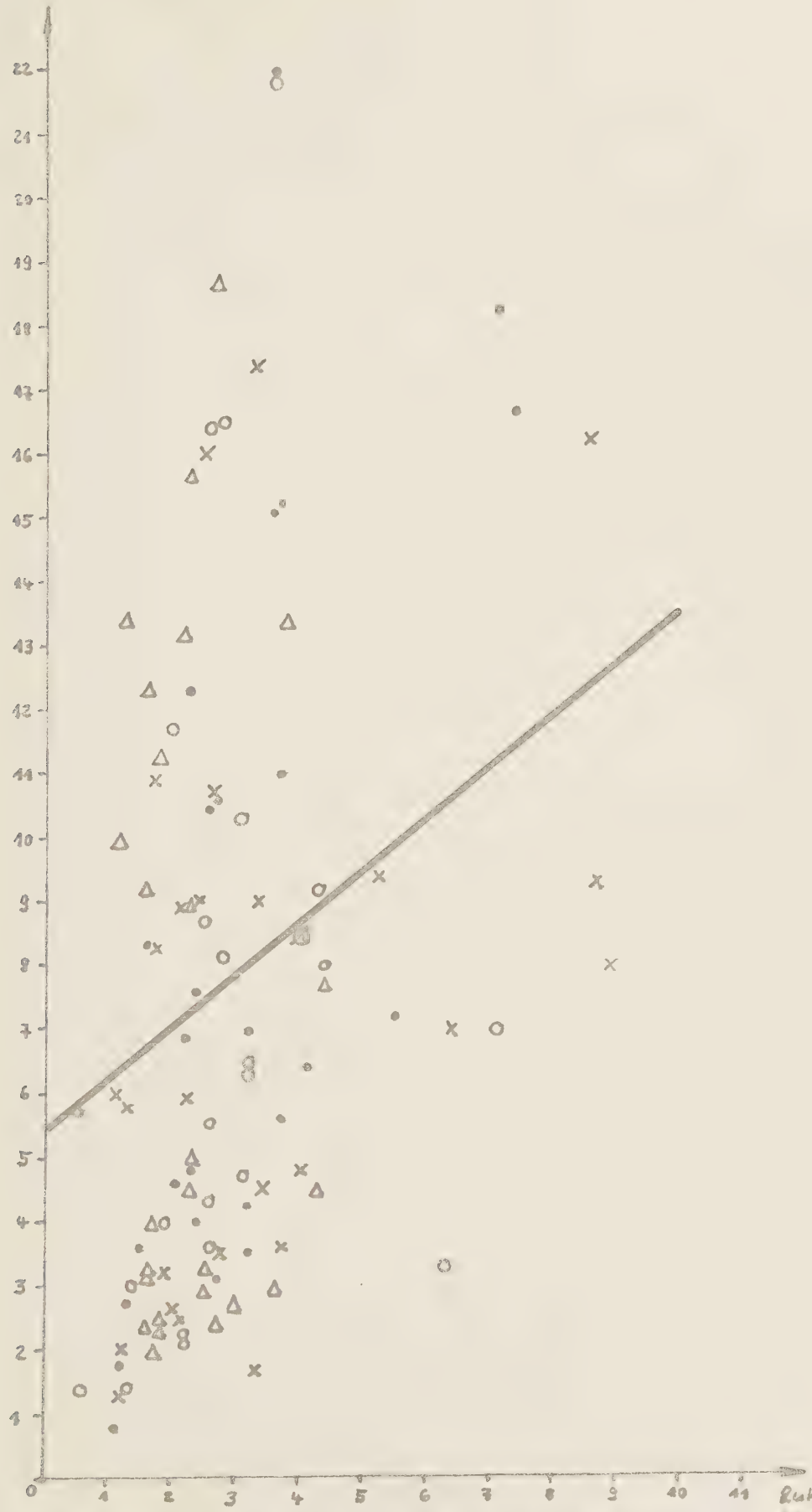


Abb. 43: Graphische Darstellung der Korrelation zwischen first flow und Ruhedurchblutung.

• Gruppe A1 ○ Gruppe B1 $y = 5,45 + 0,792\,x$

x Gruppe A2 △ Gruppe B2 Korrelation $r = 0,247$ bei $p < 1\%$

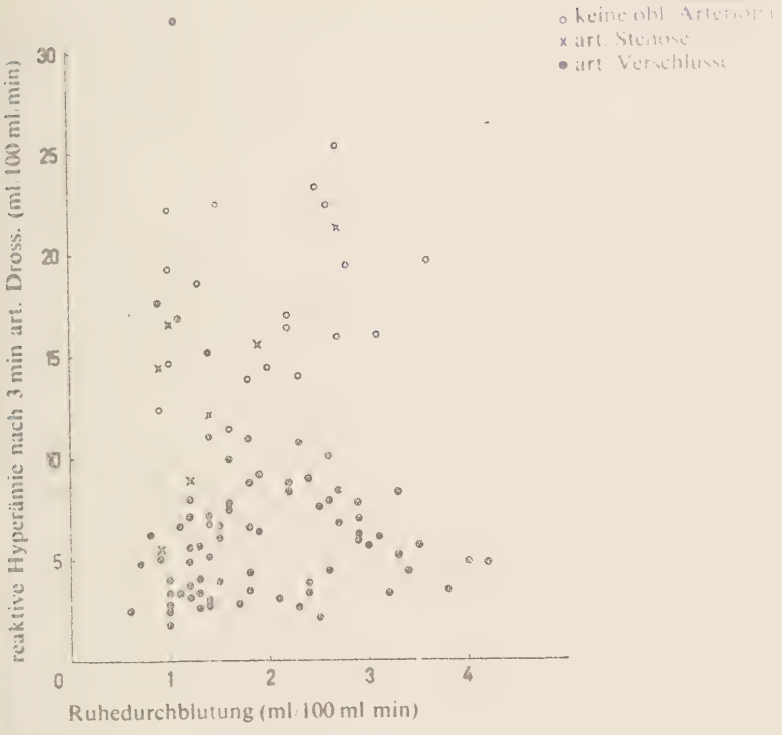


Abb. 14. *Ruhedurchblutung und reaktive Hyperämie nach 3 Minuten arterieller Drosselung («first flow»)* bei 73 Patienten mit Arterienverschlüssen im Becken- oder Oberschenkelgebiet, 7 Patienten mit engen Stenosen und 20 Probanden mit durchgängigem Arteriensystem der unteren Extremitäten. Eine Beziehung zwischen den beiden Durchblutungsgrößen besteht nicht. In einem mittleren Bereich der reaktiven Hyperämie (12 bis 18 ml/100 ml/min) überschneiden sich die Werte bei Patienten mit arterieller Verschlußkrankheit und bei gefäßgesunden Probanden.

4.2.3. Auswertung der Ergebnisse

Für die statistische Auswertung der Meßergebnisse zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes ist die Anwendung des gepaarten t-Tests indiziert (siehe 2.3.1. IV). Der Vorteil gegenüber dem einfachen t-Test ist die Möglichkeit des direkten Vergleichs zweier Werte eines Patienten.

Zur Prüfung auf echte Unterschiedlichkeit der gebildeten Untergruppen nach Tabelle 6 (siehe 2.3.2.2.2.) kann der einfache t-Test (siehe 2.3.1. II) eingesetzt werden.

[illegible]

[illegible] Patienten im durchschnittlichen Alter von 63 [illegible] ausgewertet und beurteilt.

[illegible] Gründen waren nur die Plethysmogramme von [illegible].

[illegible]

[illegible]

[illegible] grammme angefertigt.

[illegible]

Zur [illegible]rtung der Plethysmogramme wurde mit Hilfe des [illegible] absoluten und relativen [illegible] unter der Therapie mit Wirkstoff und Plazebo [illegible].

Wir danken Herrn Dr. med. F. Hackenberger (Institut für Arzneimittelwesen der DDR) für die Unterstützung und Betreuung bei der Anfertigung unserer Dissertation.

Berlin, im September 1979

E R K L Ä R U N G

Wir versichern hiermit an Eides statt, daß wir unsere Promotionsarbeit

> "Aussagefähigkeit venenverschlußplethysmographischer Untersuchungen für die Prüfung von Arzneimitteln am Menschen, dargestellt am Beispiel einer therapeutischen Pilotstudie von Pyridinolkarbamat."

an der II. Medizinischen Klinik (Direktor: OMR Prof. Dr. sc. med. H. Lutz) der Humboldt-Universität zu Berlin, Bereich Medizin (Charité) und im Institut für Arzneimittelwesen der DDR (Direktor: OPhR Prof. Dr. sc. rer. nat. J. Richter) zu Berlin
angefertigt haben und alle hierbei benutzten wissenschaftlichen Arbeiten anderer Autoren genau und vollständig angegeben und nicht versucht haben, an einer anderen Universität zu promovieren.

Betreuer der Arbeit: Dr. med. F. Hackenberger
Institut für Arzneimittelwesen der DDR

Berlin, im September 1979

Sylvia Gräber	117 Berlin, Straße im Walde 48
Sylvia Gräber	89 Görlitz, Konsulplatz 8

6. Thesen

1. Die plethysmographische Untersuchung an 72 männlichen Patienten (nur von 63 Patienten waren die Plethysmogramme auswertbar) mit angiographisch gesicherten peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen der unteren Extremitäten zur therapeutischen Wirksamkeit von Pyridinolkarbamat, brachten die Tendenz einer durchblutungsfördernden Wirkung des geprüften Arzneimittels.

2. In den Teilgruppen mit guter oder nur gering eingeschränkter Durchblutung fand sich eine Verlängerung der peak flow time, d.h. eine Durchblutungsverschlechterung. Als Ursache sind eine nicht aufzuhaltende Progredienz der Erkrankung, ein durchblutungsverschlechternder Einfluß von Pyridinolkarbamat auf relativ gut durchblutete Gefäße oder kein Einfluß von Pyridinolkarbamat wegen noch nicht eingesetzter Kollateralbildung bei Patienten mit guter Durchblutung anzunehmen.

3. Nach klinischen und angiographischen Kriterien weitgehend homogene Patientenkollektive zeigen noch erhebliche Inhomogenität der plethysmographischen Meßwerte. Zur Einteilung bietet sich die Korrelation zwischen peak flow time und relativem peak flow bzw. eine Unterteilung des Patientenkollektivs entsprechend der Höhe der Meßwerte der jeweils untersuchten Parameter in drei weitgehend homogene Teilgruppen an.

4. Jedes homogene Teilkollektiv sollte 20 - 40 Patienten enthalten, um bei Ausfall von Meßwerten oder Patienten noch statistisch verwertbare Patientenzahlen in den Gruppen zu gewährleisten.

5. Erforderlich ist die Schaffung standardisierter Untersuchungsbedingungen für alle Patienten:
   - konstante Umgebungstemperatur bei der Untersuchung
   - optimale Lagerung des Patienten
   - Einhaltung der Ruhezeit vor der Untersuchung
   - mehrstündiges Rauchverbot vor der Untersuchung.

6. Am geeignetsten für die Erfassung schon geringer Durchblutungsänderungen sind der peak flow und die peak flow time, da sie einen direkten Ausdruck der Regulationsbreite der arteriellen Strombahn darstellen.

7. Die Durchführung der Untersuchungen sollte für alle Patienten zum möglichst gleichen Zeitpunkt erfolgen, um den Einfluß jahreszeitlicher Schwankungen auf die Erkrankung bei allen Patienten möglichst gleich zu halten.

8. Eine strenge Einhaltung des Meßrhythmus ist zur Vermeidung von Verschiebungen der peak flow time und von Meßwertausfällen erforderlich.

9. Die Anzahl plethysmographischer Untersuchungen ist abhängig von der Behandlungsdauer, von der Versuchsanordnung und von den pharmakodynamischen Eigenschaften des Präparates, wobei mehrere Untersuchungen vor Beginn des Arzneimitteltestes und eventuell auch nach Beendigung der therapeutischen Studie zur Überprüfung der Dauer aufgetretener therapeutischer Effekte erfolgen sollte.

10. Es ist auf Vollständigkeit der Plethysmogrammserie jedes Patienten zu achten, um die durch Fehlen von Plethysmogrammen verursachte Herabsetzung der Aussagefähigkeit der Ergebnisse zu vermeiden.

11. Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit der Ergebnisse sind Voraussetzung für eine Einschätzung der Wiederholbarkeit der mit der gewählten Meßanordnung ermittelten Werte.

12. Der gekreuzte doppelte Blindversuch mit Placebo als Kontrolltherapie ist zur Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit von Antiarteriosklerotika mit Hilfe der Plethysmographie geeignet. Für längere Verläufe ist zusätzlich eine dritte Gruppe mit vergleichendem Therapieschema zu empfehlen.

13. Die Durchführung von weiteren Untersuchungen zur genauen Klärung der therapeutischen Wirksamkeit von Pyridinolkarbamat ist wegen der hohen Hepatotoxizität (5 % der von SCHWURAT untersuchten Patienten) abzulehnen.

[illegible] DIE GRUPPENBEZEICHNUNGEN

[illegible]

1 – Gesamtgruppe A – rechtes Bein
2 – Gesamtgruppe A – linkes Bein

[illegible] Untergruppen mit guter oder nur wenig eingeschränkter Durchblutung

3 – Untergruppe A1 – ungereinigte Werte
[illegible] – ([illegible])
5 – entfällt – (2. Reinigung)
[illegible] – Untergruppe A1 – 3. Reinigung

[illegible] eingeschränkter) [illegible]

[illegible] – Untergruppe A2 – ungereinigte Werte
[illegible] – Untergruppe A2 – Werte nach erster Reinigung
[illegible] – Untergruppe A2 – Werte nach zweiter Reinigung
[illegible] – Untergruppe A2 – Werte nach dritter Reinigung
[illegible] – Untergruppe A2 – Korrekturrechnung mit den Werten der Patienten, bei denen Plethysmogramme I, II, III vorlagen (Werte nach 2. Reinigung)
[illegible] A2 – Korrekturrechnung mit den Werten der Patienten, bei denen Plethysmogramme I, II, III vorlagen (Werte nach 1. und 2. Reinigung)

[illegible]

[illegible] – ungereinigte Werte
[illegible] – Werte nach erster Reinigung
[illegible] – Werte nach zweiter Reinigung
[illegible] – Werte nach dritter Reinigung.

[illegible]

[illegible] - [illegible]gruppe B - rechtes Bein
[illegible] - [illegible]gruppe B - linkes Bein

[illegible] Untergruppen mit guter oder nur wenig eingeschränkter [illegible]

[illegible] - [illegible] - ungereinigte Werte
[illegible] - Untergruppe B1 - Werte nach 1. Reinigung
[illegible] - [illegible] - (2. Reinigung)
[illegible] - Untergruppe B1 - Werte nach 3. Reinigung

[illegible] Untergruppen mit mittlerer (stärker eingeschränkter) [illegible]

[illegible] - Untergruppe [illegible] - ungereinigte Werte
[illegible] - Untergruppe [illegible] - Werte nach 1. Reinigung
[illegible] - Untergruppe [illegible] - Werte nach 2. Reinigung
[illegible] - Untergruppe [illegible] - Werte nach 3. Reinigung
[illegible] - Untergruppe [illegible] - Korrekturrechnung mit den Werten der Patienten, bei denen Plethysmogramme I, III, VI vorlagen (Werte nach 2. Reinigung)
[illegible] - Untergruppe [illegible] - Korrekturrechnung mit den Werten der Patienten, bei denen Plethysmogramme I, III, VI vorlagen (Werte nach 1. und 2. Reinigung)

[illegible] Untergruppen mit schlechter Durchblutung

[illegible] - Untergruppe B3 - ungereinigte Werte
[illegible] - Untergruppe B3 - Werte nach 1. Reinigung
[illegible] - Untergruppe B3 - Werte nach 2. Reinigung
[illegible] - Untergruppe B3 - Werte nach 3. Reinigung
[illegible] - Untergruppe [illegible] - Korrekturrechnung (nach [illegible] Reinigung)
[illegible] - Untergruppe [illegible] - Korrekturrechnung (nach [illegible] und [illegible] Reinigung)
[illegible]rechnungen (B17 und B18) erfolgten mit den Werten der Patienten mit vollständigen Plethysmogrammen I, III, VI.

7.3. Zusammenfassung der Werte der Wirkstoff-Therapieperiode der Gruppen A und B

7.3.1. Untergruppen mit guter oder wenig eingeschränkter Durchblutung

AB1 - Untergruppe A1 und B1 - Werte nach 2. Reinigung
AB2 - Untergruppe A1 und B1 - Werte nach 2. und 1. Reinigung
AB3 - Untergruppe A1 und B1 - Werte nach 2., 1., 3. Reinigung

7.3.2. Untergruppen mit mittlerer (stärker eingeschränkter) Durchblutung

AB4 - Untergruppe A2 und B2 - Werte nach 2. Reinigung
AB5 - Untergruppe A2 und B2 - Werte nach 2. und 1. Reinigung
AB6 - Untergruppe A2 und B2 - Werte nach 2., 1., 3. Reinigung

7.3.3. Untergruppen mit schlechter Durchblutung

AB7 - Untergruppe A3 und B3 - Werte nach 2. Reinigung
AB8 - Untergruppe A3 und B3 - Werte nach 2. und 1. Reinigung
AB9 - Untergruppe A3 und B3 - Werte nach 2., 1., 3. Reinigung

Bedeutung der Reinigungen der Meßwerte:

1. Reinigung - Eleminierung der Werte eines Patienten, entweder des rechten oder des linken Beines, wenn bei der Bildung der entsprechenden Untergruppe die Werte beider Beine in dieser Untergruppe enthalten waren
2. Reinigung - Eleminierung aller vom Meßrhythmus abweichenden Meßseiten (iba, peak flow time)
3. Reinigung - Eleminierung der Meßwerte bei unvollständiger Plethysmogrammfolge

7.4. Gruppeneinteilung nach Parametern
Einteilung nach Größe der Ausgangswerte

In dieser Einteilung erweitert sich die Gruppenbezeichnung um die zusätzliche Charakterisierung mit: a, b, c.
a - Werte bei Vollständigkeit der Plethysmogramme I - V.
b - Werte bei Vollständigkeit der Plethysmogramme I, III, V.
c - Werte bei Vollständigkeit der Plethysmogramme I und III der Gruppe A bzw. I und V der Gruppe B.

7.4.1. peak flow time (in Sekunden)

AB10 a, b, c - Werte der Gruppen A und B - rechts - 5"
AB11 a, b, c - Werte der Gruppen A und B - rechts - 20"
AB12 a, b - Werte der Gruppen A und B - rechts - 40"

AB13 a, b - Werte der Gruppen A und B - links - 5"
AB14 a, b, c - Werte der Gruppen A und B - links - 20"
AB15 a, b - Werte der Gruppen A und B - links - 40"

7.4.2. relativer peak flow

AB16 a, b - Werte der Gruppen A und B - rechts - 1 bis 2,9
AB17 a, b, c - Werte der Gruppen A und B - rechts - 3,0

AB18 a, b, c - Werte der Gruppen A und B - links - 1 bis 2,9
AB19 a, b - Werte der Gruppen A und B - links - 3,0

7.4.3. absoluter peak flow (in ml/min x 100 ml Gewebe)

AB20 a, b - Werte der Gruppen A und B - rechts - 0 bis 5,9
AB21 a, b, c - Werte der Gruppen A und B - rechts - 6,0 bis 11,9
AB22 a, b, c - Werte der Gruppen A und B - rechts - 12,0

AB23 a, b - Werte der Gruppen A und B - links - 0 bis 5,9
AB24 a, b, c - Werte der Gruppen A und B - links - 6,0 bis 11,9
AB25 a, b - Werte der Gruppen A und B - links - 12,0

[illegible] LITERATURVERZEICHNIS

1. [illegible], S.
Application of strain-gauge-plethysmography to the assessment of peripheral vascular disease
Israel J. Med. Sci. 1967 ; 3 : 863

2. Abramson, D. I. ; Katzenstein, K. H. ; Ferris, E. B.
Observations on reactive hyperemia in various portions of the extremities
Am. Heart J. 1941, 22 : 329

3. Abramson, D. I.
Circulation in the extremities
New York, London: Academic Press, 1967

4. Ahrendt, I. ; Mate, Z. .
Die Behandlung mit [illegible] der Arteriosklerosis [illegible]
und ihrer Komplikationen
[illegible] 24 (1978) 1. 23

5. Allwood, M. J. u. a.
The effect of mental arithmetic on the blood flow through normal, sympathectomized and hyperhidrotic hands
J. Physiol. 148 : 108 (1959)

6. Atsumi, T. ; Yamashita, T. u. a.
Pyridinolcarbamat in der Behandlung der Arteriosklerosis obliterans
Excerpta Medica Foundation, [illegible] (1969), 26

7. Barcroft, H. ; Hensel, H. ; Kitchin, A. H.
Comparison of plethysmograph and thermoelectric needle records of calf blood flow during intravenous adrenaline infusions
J. Physiol. 127 : 7 P (1954)

8. Bartusch, M. ; Brenner, E. G. und Seige, K.
Beitrag zur Standardisierung der VVP
Z. Cardiol. 63 (4) : 350-357, Apr. 74

9. Barbour ; Jones
Digital blood flow. I. Correlative studie of the elektrical impedance and the occlusive plethysmograph
Dis. Chest, 1965 : 47 : 469

10. Battilana, G. et al.
Doppelblindversuch mit Pyridinolcarbamat bei der Angina pectoris
Excerpta Medica Found., Hannover 1969, S. 45

11. Bedi, J. ; Kosstovics, A. ; Palos, L. A.
Clinical and laboratory trial with Prodectin
Postgraduate Medical School, Dep. of Med., Budapest 1974
Ref 6905

12. Bedi, J. et al.
Therap. Hung. 1976, S. 99

13. Blair, D. A. ; Glover, W. E. ; Greenfield, A.; Roddie, I.
Excitation of cholinergic vasodilatator nerves to human skeletal muscles during emotional stress
J. Physiol. 148 : 633 (1959)

14. Bollinger, A.
Bedeutung der VVP in der angiologischen Diagnostik
Schweiz. Med. W. schr. 95 : 1357 (1965)

15. Bollinger, A.
Durchblutungsmessungen in der klinischen Angiologie
Verlag Hans Huber - Bern und Stuttgart (1969)

16. Bollinger, A.
Internistische Behandlung peripherer arterieller Durchblutungsstörungen
Schweiz. Med. W. schr. 100 : 774 (1970)

17. Bollinger, A. ; Brunner, U.
Meßmethoden bei arteriellen Durchblutungsstörungen
Verlag Hans Huber, Bern (1971) 240

18. Brakkee, A. ; Vendrik, A.
Strain-gauge-plethysmographie : theoretical and practical notes on a new design
J. app. Physiol. 1966 : 21 : 701

19. Bräuer, S. und Mandelkow, S.
Diplomarbeit zum Thema: Die Plethysmographie als Methode zur Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit von Arzneimitteln zur Behandlung peripherer arterieller Durchblutungsstörungen, Berlin, 1977, Humboldt-Univ. (Charité)

20. Brix, S. und E. Bien
Dissertation zum Thema: Toxikologische Prüfung von Pyridinolkarbamat an Ratten
Humboldt-Universität, Charité, Berlin 1977

21. Brodie, T. G. ; Russel
On the determination of the rate of blood flow through an organ
J. Physiol. 1905 : 32 : XLVII

22. Bronstein, J. ; Galeano, J. C. ; Santric, J. L.
Pyridinolkarbamat bei Patienten mit Arteriosklerose
Excerpta Medika Found., Hannover 1969, S. 42

23. Brown, B. H.
Impedance Plethysmography : can it measure changes in limb blood flow
Med. Biol. Eng. 13(5) : 674 - 682, Sept. 75

24. Brugnaus, J. et. al.
Modern techniques of venous occlusions plethysmography in the assessment of peripheral vascular disease
Department of Clinical Research and Applied Pharmacology, Janssen Pharmaceutica, Beessen, Belgium, and Centre of Medical Research, University of Sussex, Uk

25. Burger, Horeman, Brakkee
Comparisons of some methods for measuring peripheral blood flow
Vir. Med. Biol. 1959 : 4 : 168

26. Barton, A. C.
Physiology and biophysics of the circulation
Chicago: Year Book Medical Publishers, 1968

27. Cachovan, H.
Proceedings: Use of impedance-plethysmography as a screening method in the early diagnosis of peripheral arteriosclerosis
Stuttgart Med. W. schr. 117 (20) : 845, May 1975

28. Cachovan, H.
Use for impedance plethysmography as a screening method in the early recognition of peripheral arteriosclerosis
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 81 : 882-884, 1975

29. Carlon, C. A. and Zotti, E. F.
Pyridinolkarbamat bei chron. arterieller Insuffizienz der unteren Extremitäten
Excerpta Medica Found., Hannover 1969, S. 32-33

30. Conrad, M. C. ; Green, H. D.
Evaluation of venous occlusion plethysmograph
J. app. Physiol.1961 : 16 : 289

31. Croc de, J. ; S. D. and Geukens, H.
The influence of chronic treatment whith Flunarizine on arterial flow patterns in patients with peripheral obliterative disease
Clinical Research Unit St. Bartholomeus, Antwerp (Belgium)
Clinical Research Report R 14950/28, Sept. 77

32. Dahn, I.
On the calibration and accuracy of segmental calf plethysmography with a description of a new expansion chamber and a new sleeve
Scand. J. clin. Lab. Invest. 1964 : 16 : 347

33. Dittmar, H. A.
Die Methodik der Volumen- und Venenverschlußplethysmographie
Ärztliche Fortbildung 15 : 414 (1961)

34. Dittmar, H. A.
Die Methodik der Volumen- und Venenverschlußplethysmographie. III. Freiburger Kolloquium (München 1961)

35. Dohn, K. ; [illegible], [illegible] ; [illegible], [illegible]
Volume recorder usable during functional states
Rep. steno. Mem. Hosp. (Kbh) 1956 : 6 : 14

36. Ehringer, H.
Fortschritte der konservativen Therapie der peripheren arteriellen Verschlußkrankheit
Verlag Hans Huber, Bern 1974, 150

37. Ehringer, H.
Peripher-hämodynamische Kriterien und durchblutungsfördernde Wirkung vasoaktiver Pharmaka bei Gesunden und Patienten mit Gliedmaßenarterienverschlüssen
[illegible] (N. F.) 20 : 143 (1969)

38. Ehringer, H. ; Deutsch, E.
Durchblutungsstörungen
F. K. Schattauer-Verlag Stuttgart (1970) S. 49,51,95,110, 117, 120, 140, 221, 418, 570.

39. EDV-gesteuerte PVP "Periflo" strain-gauge-[illegible]
[illegible], [illegible] Düsseldorf, 31./9.77

40. Eldrup - Jorgensen
A method for clinical evaluation of peripheral circulation
Photoelectric haemodensitometry surgery 1966 : 59,: 505

41. Enger, H.
Symposium Physiologia clinica, Prague 1966 in 36

42. Enger, H.
Die Venenverschlußplethysmographie als praktisches Meßverfahren bei arteriellen Verschlußkrankheiten, ihre Bedeutung in der angiologischen Diagnostik und Probleme der Methodik
Z. für ges. I. Med., VEB G. Thieme, Leipzig 24 : 472 - 477:69

43. Fujgelj, A. K. ; Haeger, K. ; Lindell, S. E. ; Olsson, N. M.
Arteriography, plethysmography and walking test in arterial obliteration of the legs
Vasc. Dis., 1967 : 4 : 280

44. Fuzyas, G., G. Gotzy und L. Fehrentheil
Die Wirkung von Prodectin auf die Blutströmungsgeschwindigkeit bei Obliterationserkrankungen der Arterien der unteren Extremitäten
Therapie Hungaria 2, 69 (1975)

45. Figar, S.
Electrocapacitance plethysmography
Physiol. Bohemoslow 1959 : 8 : 275

46. Fluvoscript forte (Gerätebeschreibung, Prospekt)
Vier-Kanal-Okklusionsplethysmograph, Typ Fluvoscript forte
VEB Meßgerätewerk Ballenstädt, DDR

47. Forsoni, S.
Strain-gauge plethysmography in evaluation of the arterial circulation of the limbs. Note I.: Study of blood flow at rest in normal and arteriopathic subjects
Bull. Soc. Ital. Cardiol. 20(3) : 259 - 265, 1975

48. Parsoni, S.
Strain-gauge plethysmography in evaluation of the arterial circulation of the limbs. Note II.: Study of post-ischemic reactive hyperemia in normal and arteriopathic subjects
Boll. Soc. Ital. Cardiol. 20(3) : 267-274, 1975

49. Pornel, F. F. ; Doyle, J. T.
Rationale of venous occlusion plethysmography
Circ. Res. 5 : 354 (1957)

50. Ribbe, D. F. et al.
A plethysmograph and transducer
J. Physiol. (Lond.) 245(2) : 609 - 617, Feb. 75

51. Gillespie, J. A.
The case against vasodilator drugs in occlusive vascular disease of the legs
Lancet 1959 II., 295

52. Soto, Y und H. Nakamura
In-vivo-Versuche über den Einfluß von Pyridinalkarbonat auf Plasmalipide und Glukose
Excerpta Medica Found., Hannover 1969, S. 22

53. Sottstein, U. ; Sedlmeyer, J. ; Schöttler, M.
Quantitative Messung der Unterschenkeldurchblutung von Gesunden und von Kranken mit peripheren Zirkulationsstörungen. Die Bedeutung der Größe von Ruhedurchblutung und reaktiver Hyperämie als Kriterium für den Schweregrad der Ischämie.
Z. Kreislaufforschung 58 : 332 (1969)

54. Sotz, H. G.
Statistische Auswertung biologischer Prüfungen-Vorschlag zum Arzneibuch der DDR, 6. Ausgabe
Bi. Institut für Arzneimittelwesen, Berlin 1972

55. Graf, K.
Auswertung und Meßfehler okklusionsplethysmographischer Durchblutungsregistrierungen
Acta Physiol. scand. 60 : 120 (1964)

56. Graf, K. ; Rosell, S.
Der Effekt Plethysmographischer Füllungsdrucke bis 20 mm H_2O auf die lokale Extremitätendurchblutung
Acta Physiol. scand. 62 : 323 (1964)

57. Graf, K. ; Rosell, S.
Die Wirkung subdiastolischer Okklusionsdrucke auf die distale Extremitätendurchblutung
Acta Physiol. scand. 61 : 357 (1964)

58. Grafnetter, D. T. , Shimamoto, F. Nomano
Effect of Pyridinolkarbamat on rat adipose tissue free fatty acids, arteriosclerosis
Amsterdam 16, 185 -191 (1972)

59. Guha, S. K. et al.
Electrical field plethysmography
Biomed. Eng. 9(11) : 510 - 514, Nov. 74

60. Gulyas, A. , Szem, J.
Die Immerbehandlung der Angina pectoris mit Pyridinolkarbamat
Therap. Hung. 24 (1976) S. 70

61. Haeckel, F.
Blood supply measurement of the extremities, estimation of microcirculation and heart circulation screening with an occluded vein plethysmographic method.
III.: Instructions for occluded vein plethysmography investigations
Z. Ärztl. Fortbild. (Jena) 69 (19) : 1033-1035, Okt. 75

62. Hackel, F.
Fluvoscript forte - ein neues Gerät zur quantitativen Blutflussmessung der Extremitätendurchblutung und seine Anwendung in Klinik und Forschung
Broschüre im Auftrag von Intermed, Berlin, 1972

63. Hackel, F.
Fluvoscript forte - ein neuer Vier-Kanal-Okklusions-Plethysmograph und seine Anwendung in der Herz-Kreislauf-Forschung und zum Gefässcreening
Z. f. ges. inn. Med. 1972, II, 924 - 930

64. Hackel, F.
Measurement of blood circulation in the extremities, evaluation of microcirculation and vascular (cardio-) screening using VVP
Z. Ärztl. Fortb. (Jena) 69 (17) : 926 - 931, Sept. 75

65. Hackel, F. ; Steinert, P.
Ergebnisse der Durchblutungsmessungen gefäßgesunder menschlicher Extremitäten mittels Vierkanal-Okklusions-Plethysmograph, Reproduzierbarkeit
Z. M. Ges. Inn. 27 : 1080 - 1084, Dec. 72

66. Heidrich, H., K. E. Westermann, G. A. Stolterfoth, J. Zahl
Die Wirkung von Pyridinolcarbamat bei peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen
Medizin. Klinik 65, 52, S. 2289 - 2293 (1970)

67. Henry, R. L.
Die Wirkung von Pyridinolcarbamat auf Blutgerinnungs-Faktoren
Atherogenesis, Excerpta Medica Found., Hannover 1969, S. 17

68. Herrmann
Electrical impedance plethysmography or rheography
Texas, J. Med. 1962, 58 : 821

[illegible]. Hess, H.
Die [illegible] Gefäßerkrankungen
Urban & Schwarzenberg, München - Berlin ([illegible])

70. Hess, H.
Eine Methode zur Messung des Bluteinstroms in die Extr.
Klin. W. schr. 32 : 175 (1954)

71. Hill, C. D. et al.
A gravimetric plethysmograph for clinical use
J. Physiol (Lond.) 241 (2) : 71 P - 72 P, Sept. 74

72. Hillestad, L. K.
The peripheral blood flow in intermittent [illegible].
I. Plethysmographic studies. The significance of the calf blood flow at rest in response to timed arrest of the circulation
Acta med. scand. 1963 a, 174 : 23

73. Hillestad, L. K.
The peripheral ... VI. Pleth. studies. The blood flow response to exercise with arrested and with free circulation
Acta med. scand. 1963 b, 174 : 671

74. Hillestad, L. K.
The peripheral ... VII. Pleth. studies. The difference between the hyperemions following free and ischemic exercise and the effect of the included period of ischemia upon the latter
Acta med. scand. 1963 c, 174 : 687

75. Lowenstein, D. E.
An electrically calibrated plethysmograph for direct measurement of limb blood flow
IEEE Trans Biomed Eng 22 (1) 25 : 9, Jan 75

76. [illegible]
Behandlung der "[illegible]" - [illegible]
[illegible], S. 36-37

77. [illegible]
Erfahrungen mit Pyridinolcarbamat bei Obliteration der unteren Extremitäten
[illegible], 1970, S. 74

78. [illegible], C. ; [illegible], T.
History of Plethysmography
J. cardiovasc. surg. 35 : 506 (1961)

79. [illegible]
The application of the segmental plethysmograph to the measurement of blood flow through the limbs of human beings
Amer. J. Cardiol. 1960 ; [illegible]

80. [illegible]
Untersuchungen mit Pyridinolcarbamat bei nicht mehr operablen Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen
Chir. Klinik der Städtischen Krankenanstalten Dir. Prof. Dr. [illegible]reicher, Wuppertal-Elberfeld, 27. 09. 1971

81. [illegible]
Proceedings: Gravimetric plethysmography in patients with occlusive vascular disease of the legs
Br. J. Surg. 63 (2) : 155-156, Febr. 76

82. [illegible] et al.
Preventive effect of Pyridinolcarbamat on [illegible]
[illegible]
Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica, [illegible], 185-190
(1969)

83. [illegible]richus, Z., J. Blushes, N. Misnone et al.
[illegible] clinical and biochemical results of Pyridinol-[illegible] treatment of patients with ischemic disease of [illegible]
[illegible], 13, 9, 20 - 25 (1973)

54. Kalder, A.
An die medizinwissenschaftliche Abteilung der Chemischen Fabrik Gedeon Richter, A. G., Budapest X., Von der II. Med. Klinik der "Semmelweiß-Universität" Budapest 1974

55. Kalinowski, J.
Diplomarbeit zum Thema: Beeinflussung der Extremitäten-durchblutung auf arteriosklerotischer Grundlage Stadium II-III durch eine Langzeitbehandlung mit Pyridinolkarbamat. Beeinflussung der segmentalen Pulswellengeschwindigkeit.
Berlin 1978

56. Kamiya, K.
Klinische Ergebnisse mit Pyridinolkarbamat
Excerpta Medica Found., Hannover 1969, S. 22-23

57. Kamiya, K. und Mishima, Y.
Periphere Gefäßerkrankungen, Bericht von der Rundtisch-konferenz auf dem I. Internationalen Symposium über Atherogenese und Pyridinolkarbamat
Tokio, Mai 1969, Lasaki printing and publishing Co Ltd. Sendai, Jpn.

58. Kamiya, K. und Horie, Y.
Der Einfluß von Pyridinolkarbamat auf den Verlauf von cerebro-vasculären Erkrankungen
Excerpta Medica Found., Hannover 1969, S. 37

59. Kamisawa, T.
Pyridinolkarbamat bei Angina pectoris
Excerpta Medica Found., Hannover 1969, S. 44

60. Kaneko, Z. ; Shirainhi, J. ; Omizo, H. ; Ueshina, T.
Der Einfluß von Pyridinolkarbamat auf die zerebrale Durchblutung beim Menschen
Excerpta Medica Found., Hannover 1969, S. 36

91. Kettler, L. H.
Lehrbuch der speziellen Pathologie
Fischer-Verlag Jena, 1976, 3. Auflage

92. Kolin, A.
New method of Plethysmometry
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 42 : 85, 1939

93. Konzett, H.
Einfluß von emotionalen Belastungen auf die Durchblutung der Extremitäten des Menschen
S. Karger AG Basel, 1964

94. Korzilovics, A. ; Palos, L. ; Bedi, J.
Clinicalpharmacological study of Prodectin
Informationsschrift der Chemical works of Gedeon Richter Budapest, 1974, RGD 6614

95. Kunze, E. ; Tiemann, M. ; Weck, U.
Diplomarbeit zum Thema: Prüfung des Medikamentes SF 71 (Pyridinolkarbamat) mit Hilfe rheographischer Untersuchungen
Berlin, Humboldt-Univ. (Charité), 1976

96. Landowne, M. ; Katz, L. N.
A critique of the plethysmographic method of measuring blood flow in the extremities of man
Am. Heart J. 23 : 644 (1942)

97. Lee, A. L. et al.
An LED-transistor photoplethysmograph
IEEE Trans Biomed Eng 22 (3) : 248-250, Mai 75

98. Loogen, F. ; Spang, K.
Vergleich der Luft- und Quecksilberplethysmographie mit der Venenverschlußplethysmographie
Z. f. Kardiol., Dr. Dietrich Steinkopf-Verlag, Darmstadt

99. Looke, H.
Über die Volumenänderung der unteren Extremität unter verschiedenen Bedingungen
Arbeit. Physiol. 9 : 496, 1937

100. Lund, F. ; Hellström, L. ; Frisch, P.
Puls und Arteriographie während der Langzeitbehandlung mit Pyridinolkarbamat
Exzerpta Medica Found., Hannover 1969, S. 31

101. Lyusov, V. A. ; Bolecusov, J. B.
Antithrombotic therapie of ischemic heart disease
Kardiologija, Moskva, 14, 7.113-121 (1974)

102. Mallen und Mitarbeiter in:
Kosztovics, A. ; Paos, L. ; Bedi, J.
Clinicopharmacological study of Prodectin
Informationsschrift der Chemischen Werke Gedeon Richter, Budapest 1974

103. Markiewicz, M. ; Korolko, A. ; Jaroszynski, G.
Anginin in treatment of coronary disease
Polski Tygodnik Lekareji, Warszawa 28,23,871-873 (1973)

104. Miyao, S.
Der Einfluß von Pyridinolkarbamat auf die zerebrale Durchblutung bei Patienten mit zerebro-vaskulären Erkrankungen
Exzerpte Medica Found., Hannover 1969, S. 37

105. Mizumo, Y.
Pyridinolkarbamat bei Koronarerkrankungen
Ex. Med. Found., Hannover 1969, S. 43

106. Möttönen, M. ; Pantio, M. ; Nieminen
Enzyme histochemical observations on the effect of Pyridinolkarbamat
Atherogenesis 15 77(1972)

87. Mulz, D. ; König, E.
Comparative Plethysmographic studies using air- and mercury-plethysmography and phlebemphraxis pheography
Z. Kardiol. 63 (4) : 358-374 April 1974

88. Numano, F. et al.
Comparative studies of the preventive effect of Pyridinolkarbamat and estrogen against aortic and coronary atherosclerosis
Acta Path. Japan 21 (2), 177-206 (1971)

89. Nyboer
Electrical impedance plethysmography. A physical and physiologic approach to peripheral vascular study
Circulation 1950 ; 2 : 811

90. Oliviera, M. de
Pyridinolkarbamat bei der experimentellen Arteriosklerose
in: Shimamoto, T. Atherogenesis, Ex. Med. F., Hann. 69, S.14-16

91. Orlov, V.
Pletizmografija: Metody i primenie v eksperimentalnych i klinitschezkich issledovanijach
Moskva, Akad. 1961

92. Orlov, V.
Pneumoelektrischer Mantelplethysmograph mit einem Halbleitertensometer
Physiol. J. CCCP, XLIV, 3 : 258, 1958

93. Orlov, V. ; Parolla
"Xbocm" - Plethysmograph mit ausgezeichneter Registrierung
Physiol. J. CCCP, XLVI, 11 : 1414, 1960

94. Orlov, V.
Zur Charakteristik des Plethysmographen als Registriergerät
Physiol. J. CCCP, XLVI, 6 : 752, 1960

15. Pauley, P. E.
Strain-gauge versus water plethysmography of simplified systems and analysis of differences and accuracy
Med. Biol. Eng. 12 (4) : 437-445, Juli 74

16. Perrin, A.
Gegenwärtiger Stand der medizinischen Behandlung der peripheren arteriellen Verschlußkrankheit
in: Kamiya, K. und Mishima, Y., S. 34-35, 1969

17. Perrin, A. und [illegible]. Loire
Klinische und experimentelle Erfahrungen mit Pyridinol-karbemat
in: Shimamoto, T.: Atherogenesis, Ex.Med.F., Hann. 69, S.17

18. Pick, R.
in: Shimamoto, T.: Atherogenesis, Ex.Med.F.,Amsterdam 69,S.57

19. Plethysmograph mit Quecksilbermeßstreifen (Geräteprospekt)
Elphymed B. V., Kerkewijk 108 - Vesmendaal, Holland

20. Prost - Djovakovic, R. et al.
Critical study of the in vivo effects on platelet aggregat.
Therapie 30,429 (1975)

21. Purnell, M.
Technical note on the volume-pulse-Plethysmograph
Br. J. Anaesth. 46 (6) : 419, Juni 74

22. Raman, E. R. ; Vanhuyse, V. J. ; Jageneau, A. H.
Comparison of plethysmographic and electromagnetic flow measurement
Physics, medicine and biology, 18 : 704-711, Sept. 73

23. Ratschow, M.
Angiologie
G. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1959

124. Rave, O. et al.
Tierexperimentelle Untersuchungen über die antientzündliche Wirkung von Pyridinolkarbamat
Arzneimittelforschung, Aulendorf 24,11, 1779-1785 (1974)

125. Rizgova-Romenovska, L.
Plethysmographic assessment of the blood flow through the leg in patients with ischemia of the lower extremities
Cas Lek Cesk 113 (39) : 1181-1186, Sept. 74

126. Rostocil, K. et al.
The effect of Pyridinolkarbamat after acute and chronic administration in patients with arteriosclerosis oblit.
Int. f. clin. Pharm.15 126 (1977)

127. Sachse
Angewandte Statistik
Springer-Verlag, Berlin, 1974, S. 242-244

128. Sanchez, S. A.
Correlation of plethysmographic and arteriographic findings in patients with obstruktive arterial disease
Angiology, 20 : 684-690, Dez. 69

129. Sanchez, S. A.
Strain-gauge-Plethysmography, a diagnostic aid in obstruktion arterial disease
Postgrad. Med., 39 : 451, 1966

130. Schraibman, I. G.
Comparison of impedance and strain-gauge-plethysmography in the measurement of blood flow in the lower limb
Br. J. Surg. 62 (11) : 909-912, Nov. 75

131. Schraibman, I. G.
Impedance plethysmography: evaluation of a simplified system of electrodes for the measurement of blood flow in the lower limb
Br. J. Surg. 63 (5) : 413-416, Mai 76

132. Schröder, W.
Beschreibung und Ergebnisse einer neuen Methodik zur quantitativen Durchblutungsmessung der Extremitäten-muskulatur
Z. f. ges. inn. Med. 1963 : 137 : 1

133. Schütz, R.
Beurteilung arterieller Funktionsreserven in Gliedmaßen
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien, 1975

134. Schwarz, G. R.
Neue Arzneimittel
Nr. 5 1976, S. 2 Übersicht

135. Schwuraak, S.
Dissertation zum Thema: Aussagefähigkeit und Notwendigkeit klinischer laboratoriumsdiagnostischer Untersuchungen während der Prüfung von Arzneimitteln am Menschen, dargestellt an Beispiel einer therapeutischen Pilotstudie von Pyridinolkarbamat
Humboldt-Universität (Charité), Berlin, 1977

136. Shephard, J. T.
Evaluation of treatment in intermittend claudicatio
Br. med. J., 1950 a, II : 1413

137. Shephard, J. T.
The blood flow throgh the calf after exercise in subjects with arteriosclerosis and claudicatio
Clin. sci. 1950 b : 9 : 49

138. Shimamoto, T.
Atherogenesis, Verhandlungsbericht vom I. Internationalen Symposium über Atherogenese, Thrombogenese und Pyridinol-karbamat-Behandlung
Excerpta Medica Found., Hannover 1969, S. 9-12

139. Shimamoto, T.
Clinical pharmalogic evaluation of the antiatherosclerotic agent - Pyridinolkarbamat
Am. Heart J., Jan 70, Vol. 79, Nr. 1, pp 5-19

140. Shimamoto, T.
Experimental study on atherosclerosis - an attempt at its prevention and treatment
Acta Path. Japan 19, 1, 15-43 (1969)

141. Shimamoto, T.
Microcirculatory aspects of atherogenesis, thrombogenesis and antiatherosclerotics
Am. Heart J. 76,1,105-113 (1968)

142. Shimamoto, T. ; Numano, F.
Atherogenesis, proceedinds of the first international symposium on atherogenesis, thrombogenesis and Pyridinolkarbamat
Ex. Med. F., Tokio 1969

143. Shimamoto, T. et al.
Pyridinolkarbamat, a bradykinin antagonist in veins
in: Clinical communications Am. Heart J. 71,297-312 (1966)

144. Shimamoto, T. et al.
Treatment of experimental and human atherosclerosis with Pyridinolkarbamat
Asian Medical J., Vol. 8, Nr.12, S. 833-838 Dec. 64

145. Sigdell, J. E.
A critical review of the theory of the mercury-strain-gauge-plethysmography
Engenseering biomedical 7 : 365-271, Juli 69

146. Sigdell, J. E.
A plethysmographic system with a capacitive displacement transducer and automatic reset
Göteborg, 1968

147. Sigdell, J. E.
Venous occlusion plethysmography. Part I: basic principles and applications
Biomed. Eng. 10 (8) : 100-302, Aug. 75

148. Sigdell, J. E.
Venous occlusion plethysmography . Part II: methods
Biomed. Eng. 10 (9) : 342-345, 349, Sept. 75

149. Siggard-Andersen, J.
Venous occlusion plethysmography on calf-Evaluation of diagnosis and results in vascular surgery
Danish Medical Bulletin, 17, Supp. I, 1-68, Juni 70

150. Soldati, L. de et al.
Die Wirkung von Pyridinolkarbamat auf die arterielle Zirkulation und auf die Blutgerinnung bei Patienten mit Arteriosklerosis obliterans
Ex. Med. Found., Hannover 1969, S. 25

151. Stolte, B. H.
Strain-gauge-plethysmography in normal persons at rest and after arterial occlusions (reactive hyperemia)
Pflueger Archives 314 : 160, 1970

152. Strandness ; Bell, J. W.
Peripheral vascular disease: Diagnosis and objective evaluation using a mercury strain-gauge
Ann. surg. 1965, 161 : 3

153. Strandness, D. E. ; Gibbons, G. E. ; Bell, J. W.
Use of a new simplefied plethysmography in the clinical evaluation of patients with arteriosclerosis obliterans
Surg., Gynec. and Obst. 112 : 751, 1961

154. Sumaga, T. et al.
Epinephrine affect of arterial endothelial cells, observed by scanning electron microscope
Proceedings of the Japan Academy 45, 9 (1969)

155. Swammerdam, J.
Biblia naturae
Edited by Boerhaeve, 1937, Vol. 3

156. Tibow, B. ; Pacoenkow
Demonstration des Gerä-tes für die Volumenmessung pulsatorischer Wellen: Sphygmo-Plethysmometer
XI. Therapeutischer Kongress, 189 S., 1932

157. Trelles, J. O.
Pyridinolkarbamat bei zerebraler Arteriosklerose und bei akuten zentralen Gefäßverschlüssen
Ex. Med. F., Hannover 1969, S. 36

158. Udaltcov, V. E.
Technic of measurement of the volume of the limb segment in theovasography and plethysmography
Vestn. Khir. 113 (10) : 73-75, Okt. 74

159. Urabe, M.
Pyridinolkarbamat - Behandlung bei Gefäßverschlüssen der Extremitäten
in: Shimamoto, T., Atherogenesis, Ex. Med. F., Hann. 69, S. 30-31

160. Urai, L. et al.
In einem Schreiben an Dr. E. Stiftár im Landesinstitut für Pharmazie/Budapest am 1. 9. 1973

161. Verhagen, H. D. et al.
A comparative study of the reactive hyperemia in diabetes and intermittend claudicatio
Angiology, Vol. 27, March 76, Nr. 3

162. Walton, K. W. et al.
Double-blind-crossover clinical trial of Pyridinolkarbamat in peripheral arterial disease
Br. Heart J., British Medical Association 2, 211-219, Nr. 35 (1973)

163. Water, J. M. van de
Impedance plethysmography in the lower extremity
in: WSwan KG venous surg. in the lower extremity,
St. Louis, Green. 1975

164. Weber, E.
Grundriß der biologischen Statistik
6. Auflage, Fischer-Verlag, Jena, 1967

165. Webster, H. M.
The photoelectric plethysm. as a monitor of microvas-
cular anastomosis
Br. J. Plast. Surg. 29 (2) : 182-185, Apr. 76

166. Whelan, R. F.
Control of peripher circulation in man
New York, 1967

167. Whitney, R. J.
The measurement of volume changes in human limbs
J. Physiol., 1953 ; 121 ; 1 - 27

168. Windsor, T. ; Karpman, H.
The morphology of normal and abnormal pulse waves, re-
corded plethysmographically
Am. J. Cardiol., S. 511, 1959

169. Wood, J. E.
The veins, normal and abnormal function
Boston, Little, Brown & Co., 1965

170. Wood, J. E. ; Litter, J. ; Wilkins, R. W.
The mechanism of limb segment reactive hyperemia in
man
Circul. Res., 3 ; 581 (1955)

171. Woolcock, J. P.
Plethysmography
Biomed. Eng. 9 (9) 406-409, 417, Sep. 74

172. Wu, L. and S. Young
In: Shimamoto, T. - Atherogenesis, Ex.Med.F., Amsterdam 69, S. 65.

173. Yamazaki, K.
Pyridinolkarbamat - Wirkung auf ischämisch bedingte EKG-Veränderungen
Ex.Med.F., Hannover 1969, S. 43

174. Yamazaki, H. and T. Shimamoto
Electrocardiographic and hematological changes by exercise test in coronary patients and Pyridinolkarbamat pretreatment.
Am. Heart J., Mai 1970, Vol. 79, Nr. 5, pp 640-647

175. Yano, T. und K. Kamiya
Die Wirkung von Bradykinin auf die vasa vasorum der Gefäßwand.
In: Shigei, T. und [illegible] Katori: Gesteigerte Gefäßpermeabilität, Bericht von der Rundtischkonferenz auf dem I. Internationalen Symposium über Atherogenese, Thrombogenese und Pyridinolkarbamat-Therapie
Tokio 1969

176. Young
Evaluation of quantitative impedance plethysmography for continous blood flow measurements. II. In vivo model experiments
Am. J. phys. med., 1967 a, [illegible]

177. Young
Evaluation of... III. Blood flow determination in vitro
Am. J. phys. med., 1967 b, 46 : 1450

178. Zöllner, N. und G. Wolfram
Kontinuierliche Therapie mit Pyridinolkarbamat bei endogener Hypercholestrinämie günstig
Medical Tribune, Kongreßbericht 1, 10 (71)

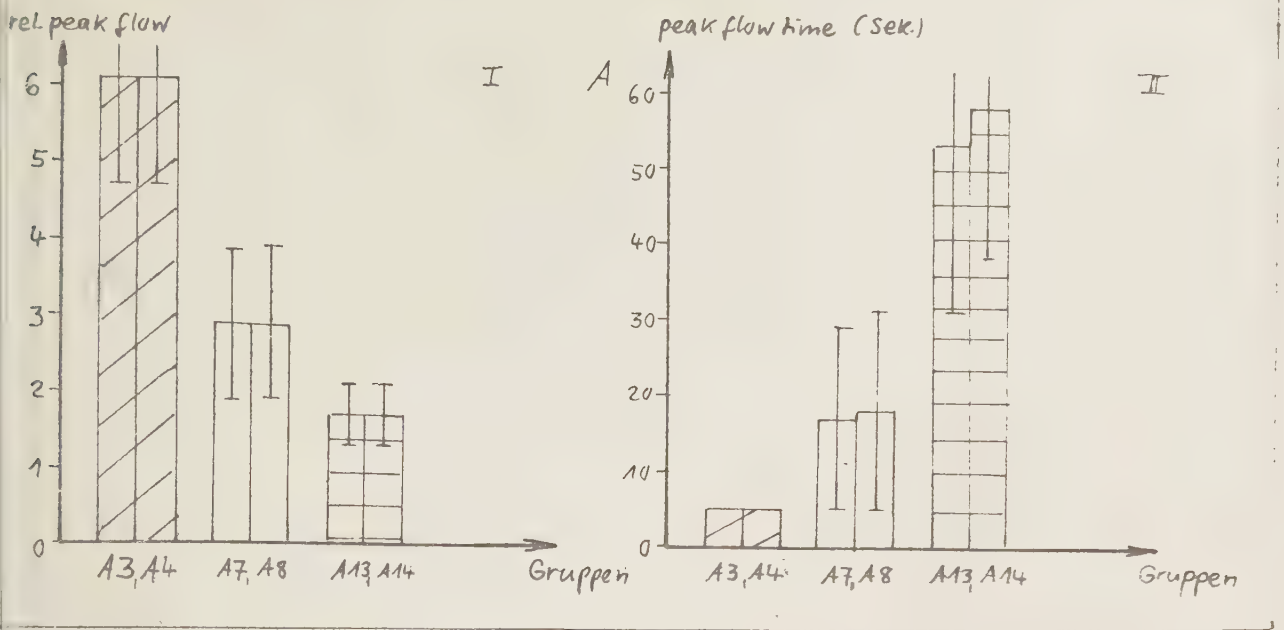


Abb.: Untergruppen A3, A7, A13 mit 1. Reinigung (A4, A8, A14)
I rel. peak flow
II peak flow time

Abb. 1 / Anhang

Tabellen: Signifikanzprüfung der Untergruppen gegeneinander.
+ signifikant mit $p > 0,05$, ++ signifikant mit $p > 0,01$

	rel. peak flow (ungereinigt)			
3	n 7,0 $\bar{x}$ 6,111 s 1,359 $s_{\bar{x}}$ 0,514			
7	n 37,0 $\bar{x}$ 2,949 s 1,047 $s_{\bar{x}}$ 0,172	++ t = 6,996 F = 1,685		
13	n 15,0 $\bar{x}$ 1,74 s 0,341 $s_{\bar{x}}$ 0,088		++ t = 11,982 F = 15,846	++ t = 4,357 F = 9,406

	rel. peak flow (1. Reinigung)			
A4	n 7,0 $\bar{x}$ 6,111 s 1,359 $s_{\bar{x}}$ 0,514			
A8	n 28,0 $\bar{x}$ 2,947 s 1,022 $s_{\bar{x}}$ 0,193	++ t = 6,867 F = 1,768		
A14	n 13,0 $\bar{x}$ 1,781 s 0,348 $s_{\bar{x}}$ 0,096		++ t = 11,074 F = 15,768	++ t = 3,986 F = 8,633

	peak flow time in Sek. (ungereinigt)			
3	n 7,0 $\bar{x}$ 5,0 s 0,0 $s_{\bar{x}}$ 0,0			
7	n 37,0 $\bar{x}$ 16,622 s 11,788 $s_{\bar{x}}$ 1,938	+ t = -2,584 F = 0,0		

	peak flow time in Sek. (1. Reinigung)			
A4	n 7,0 $\bar{x}$ 5,0 s 0,0 $s_{\bar{x}}$ 0,0			
A8	n 28,0 $\bar{x}$ 17,5 s 12,509 $s_{\bar{x}}$ 2,364	+ t = -2,614 F = 0,0		
	n 13,0			

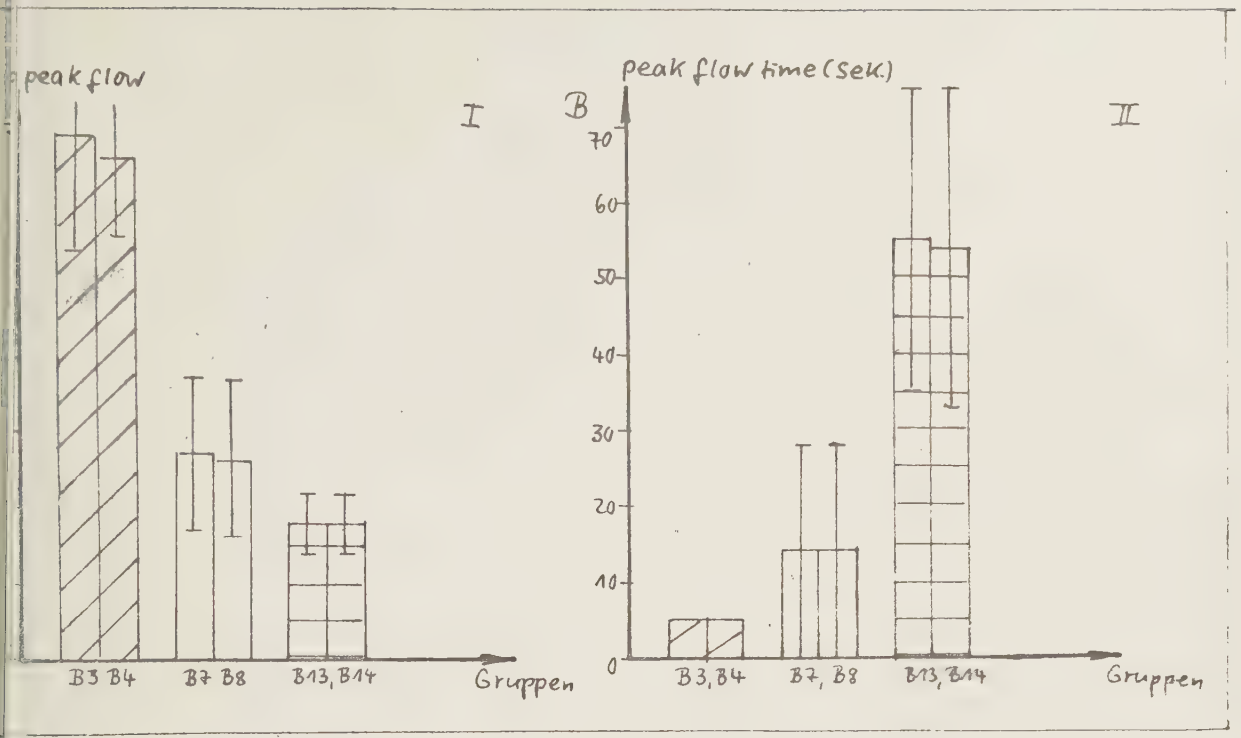


Abb.: Untergruppen B3, B7, B13 mit 1. Reinigung (B4, B8, B14)
I rel. peak flow
II peak flow time

Tabellen: Signifikanzprüfung der Untergruppen gegeneinander
+ signifikant mit $p > 0{,}05$, ++ signifikant mit $p > 0{,}01$

rel. peak flow (ungereinigt)			
n 12,0 $\bar{x}$ 6,877 s 1,479 $s\bar{x}$ 0,427			
n 27,0 $\bar{x}$ 2,659 s 1,023 $s\bar{x}$ 0,197	++ t= 10,326 F= 2,088		
n 21,0 $\bar{x}$ 1,786 s 0,411 $s\bar{x}$ 0,09		++ t= 14,955 F= 12,959	++ t= 3,678 F= 6,205

	rel. peak flow (1. Reinigung)			
B_4	n 11,0 $\bar{x}$ 6,609 s 1,012 $s\bar{x}$ 0,305			
B_8	n 22,0 $\bar{x}$ 2,629 s 0,978 $s\bar{x}$ 0,209	++ t= 10,895 F= 1,07		
B_{14}	n 18,0 $\bar{x}$ 1,827 s 0,43 $s\bar{x}$ 0,101		++ t= 17,748 F= 5,542	++ t= 3,226 F= 5,18

peak-flow-time (ungereinigt)			
n 12,0 $\bar{x}$ 5,0 s 0,0 $s\bar{x}$ 0,0			
n 27,0 $\bar{x}$ 13,809 s 13,611 $s\bar{x}$ 2,619	+ t=-2,246 F= 0,0		
n 21,0 $\bar{x}$ 55,476 s 20,243 $s\bar{x}$ 4,417		++ t=-8,579 F= 0,0	t=-8,488 F= 0,452

	peak flow time (1. Reinigung)			
B_4	n 11,0 $\bar{x}$ 5,0 s 0,0 $s\bar{x}$ 0,0			
B_8	n 22,0 $\bar{x}$ 14,091 s 14,279 $s\bar{x}$ 3,044	+ t=-2,095 F= 0,0		
B_{14}	n 18,0 $\bar{x}$ 54,722 s 20,756 $s\bar{x}$ 4,892		++ t= -7,889 F= 0,0	++ t=-7,315 F= 0,473

Abb. 2 /Anhang

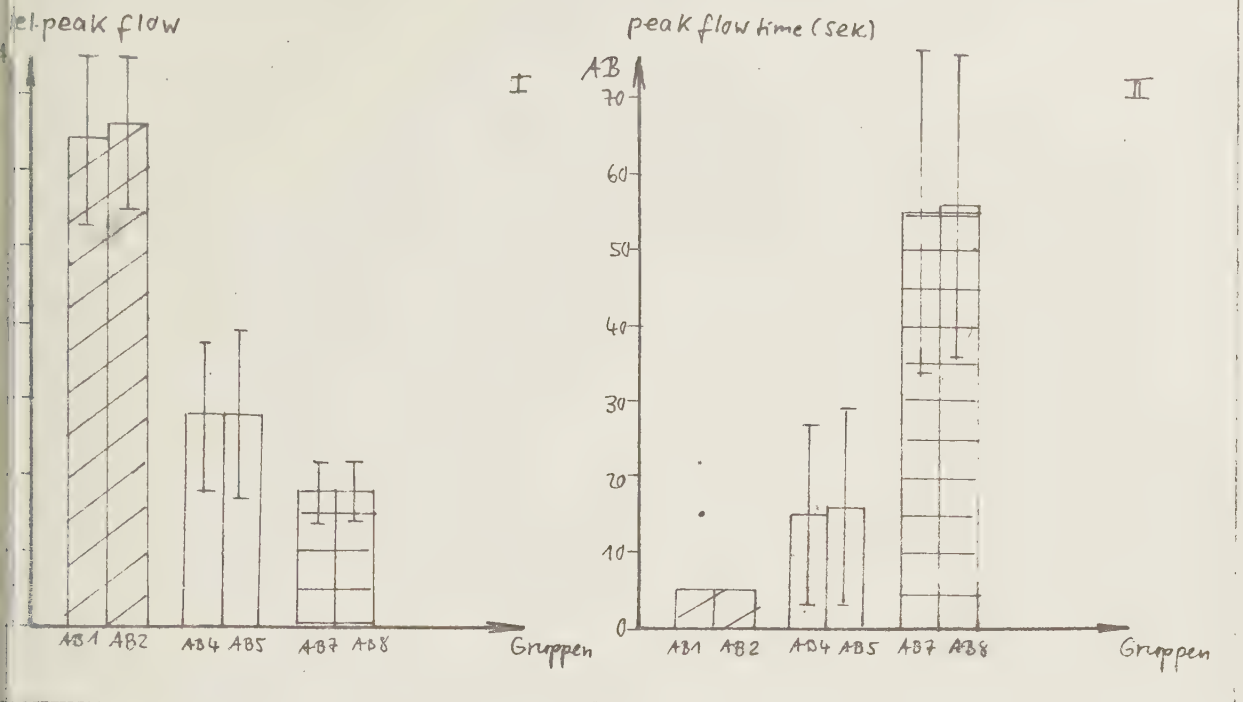


Abb. Untergruppen AB1, AB4, AB7 mit 1. Reinigung (AB2, AB5, AB8)
I rel. peak flow
II peak flow time
Tabellen: Signifikanzprüfung der Untergruppen gegeneinander
+ signifikant mit $p > 0{,}05$, ++ signifikant mit $p > 0{,}01$

rel. peak flow (2. Reinigung)

n 19,0 $\bar{x}$ 6,62 s 1,427 $s\bar{x}$ 0,327			
n 64,0 $\bar{x}$ 2,826 s 1,089 $s\bar{x}$ 0,13	++ t = 12,774 F = 1,888		
n 36,0 $\bar{x}$ 1,767 s 0,329 $s\bar{x}$ 0,063		++ t = 19,297 F = 14,191	++ t = 5,893 F = 7,518

rel. peak flow (1.+2. Reinigung)

AB2	n 18,0 $\bar{x}$ 6,416 s 1,147 $s\bar{x}$ 0,27			
AB5	n 50,0 $\bar{x}$ 2,807 s 1,005 $s\bar{x}$ 0,142	++ t = 12,578 F = 1,302		
AB8	n 31,0 $\bar{x}$ 1,808 s 0,392 $s\bar{x}$ 0,07		++ t = 20,522 F = 8,568	++ t = 5,281 F = 6,57

peak flow time (sek) [2. Reinigung]

n 19,0 $\bar{x}$ 5,0 s 0,0 $s\bar{x}$ 0,0			
n 64,0 $\bar{x}$ 15,469 s 12,558 $s\bar{x}$ 1,57	++ t = -3,618 F = 0,0		
n 36,0 $\bar{x}$ 54,583 s 20,818 $s\bar{x}$ 3,47		++ t = -10,336 F = 0,0	++ t = -11,707 F = 0,368

peak flow time (sek.) [1.+2. Rein.]

AB2	n 18,0 $\bar{x}$ 5,0 s 0,0 $s\bar{x}$ 0,0			
AB5	n 50,0 $\bar{x}$ 16,0 s 13,286 $s\bar{x}$ 1,879	++ t = -3,496 F = 0,0		
AB8	n 31,0 $\bar{x}$ 55,968 s 20,348 $s\bar{x}$ 3,655		++ t = -10,58 F = 0,0	++ t = -10,705 F = 0,426

Abb. 3 / Anhang

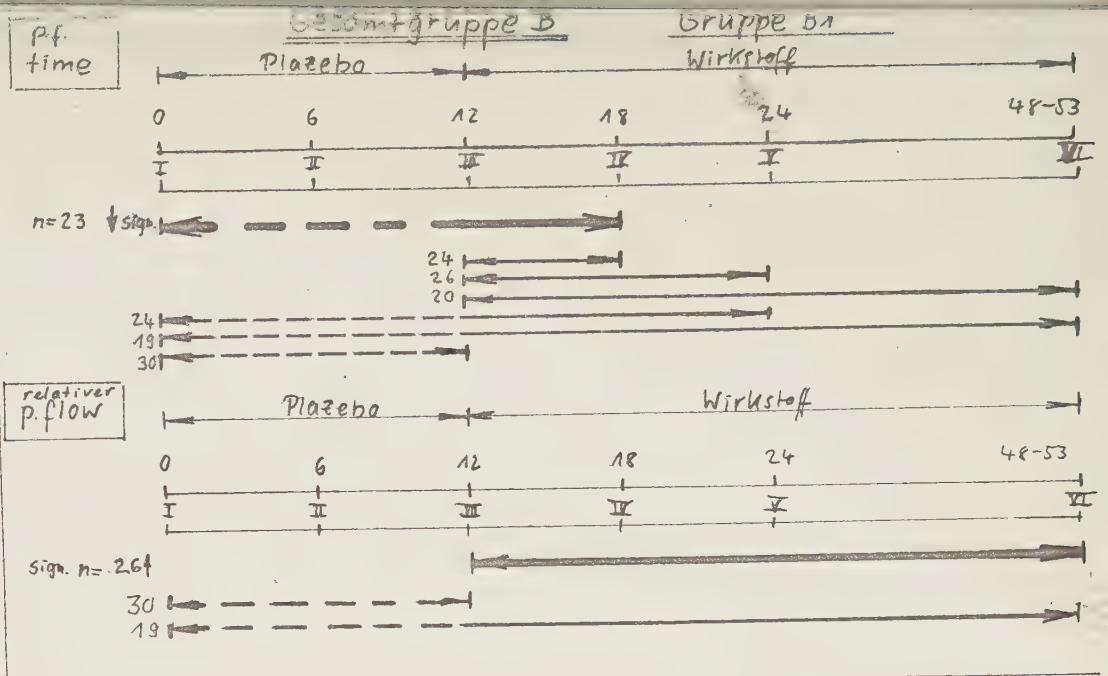
Gesamtgruppe A

Gruppe A1

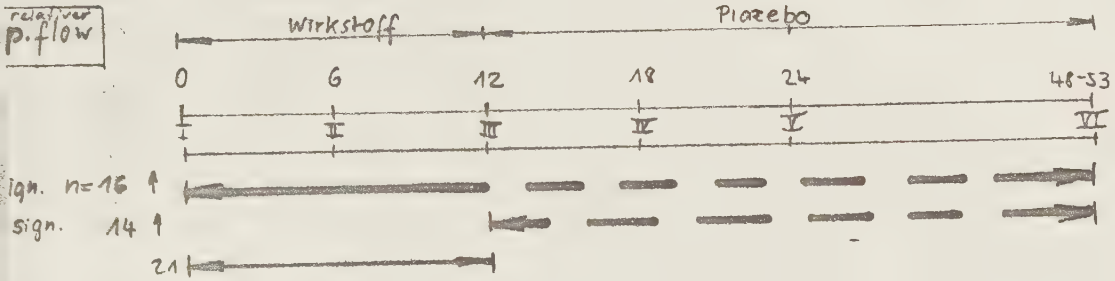
A1 nicht signifikant

Gesamtgruppe B

Gruppe B1



Gruppe A2



Gruppe B2

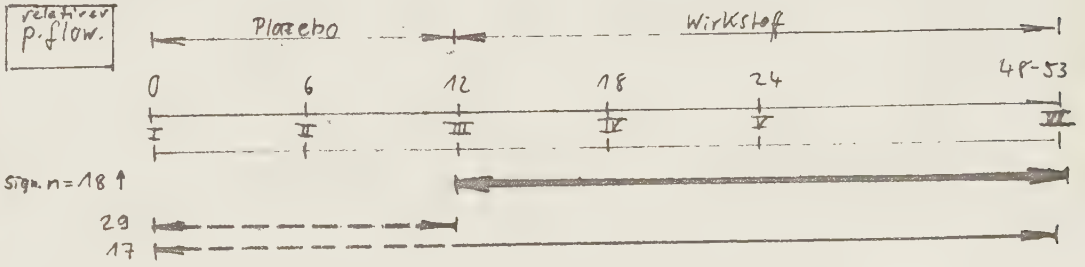
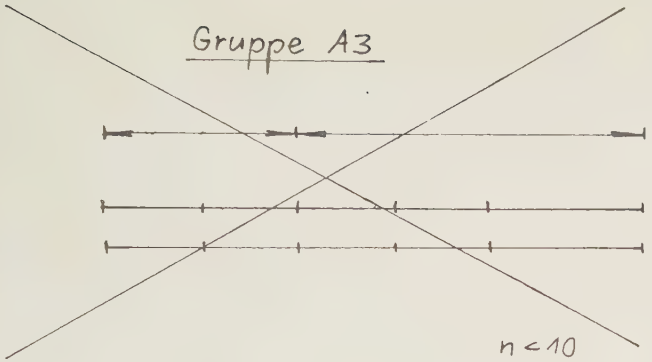


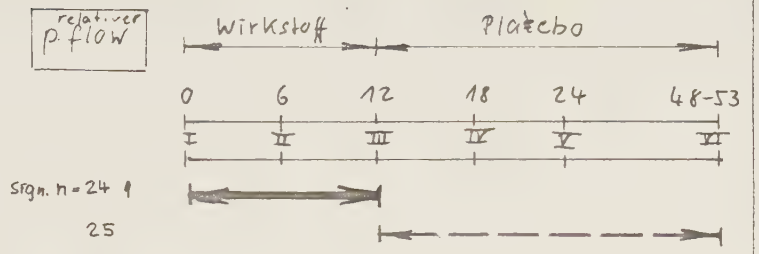
Abb. 4 /Anhang

ungereinigte Gruppen

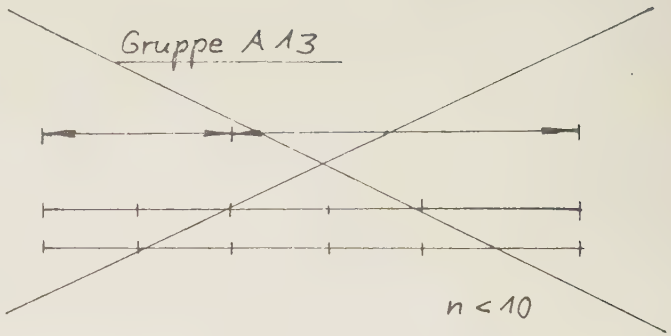
Gruppe A3



Gruppe A7



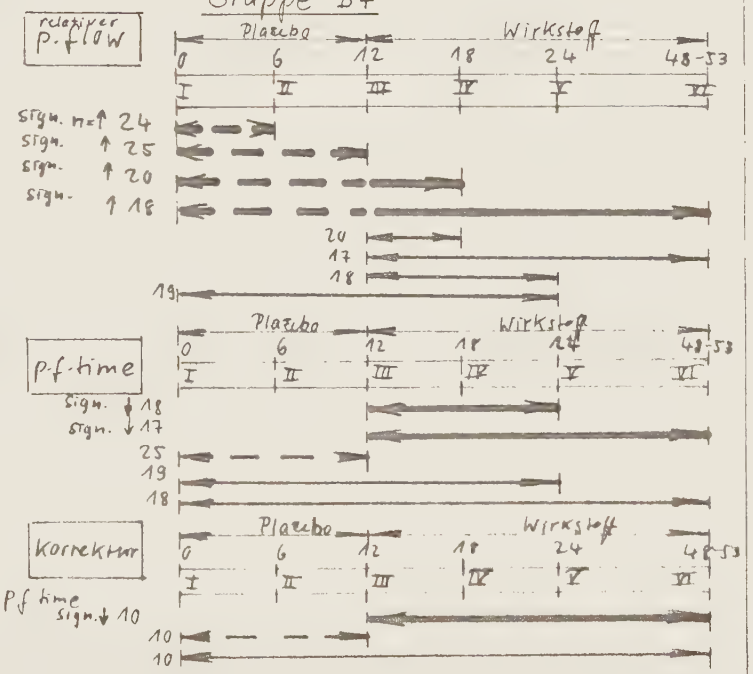
Gruppe A13



Gruppe B3

≙ 1. (B4) und 2. (B5) Reinigung

Gruppe B7



Gruppe B13

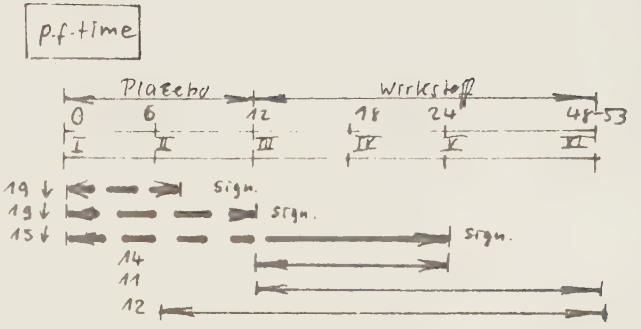
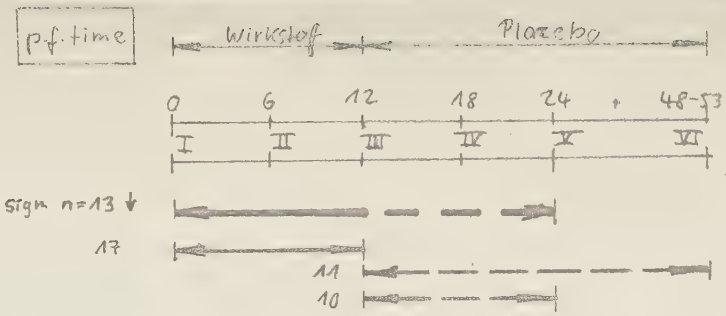
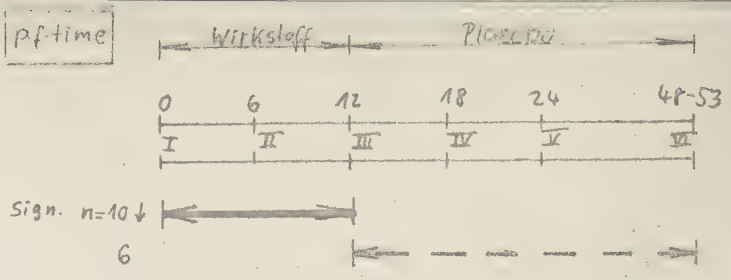


Abb. 5 / Anhang

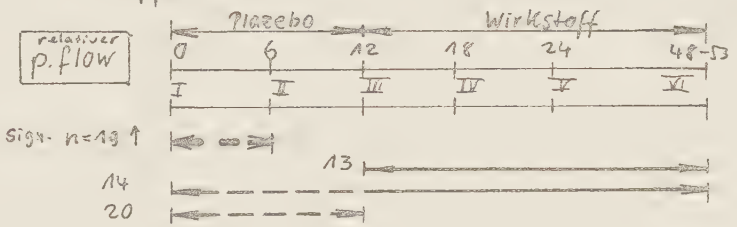




Gruppe B4

siehe 2. Reinigung (B5)

Gruppe B8



Gruppe B14

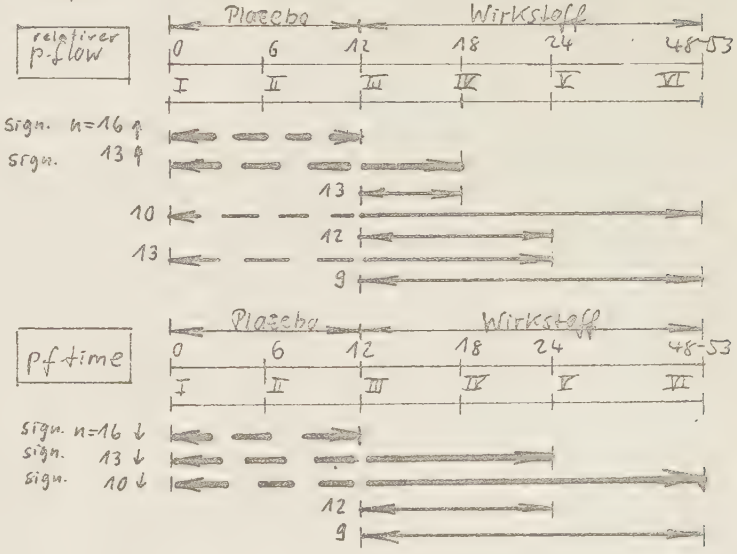


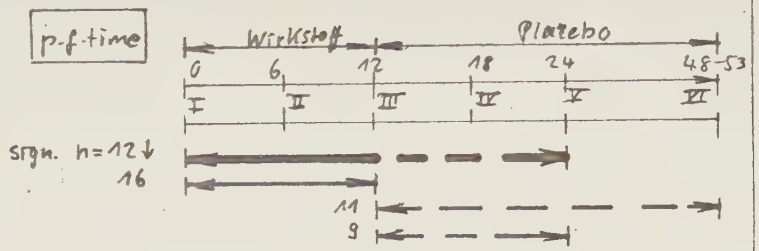
Abb.6 / Anhang

2. Reinigung

Gruppe A5 (≙ A4 und A3)

siehe A3

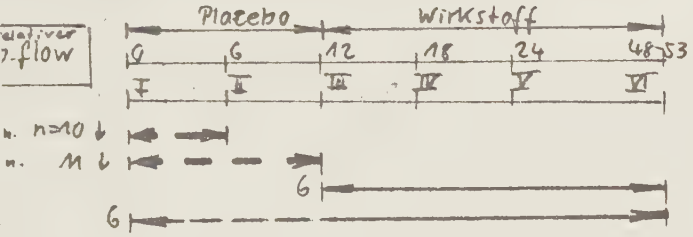
Gruppe A9:



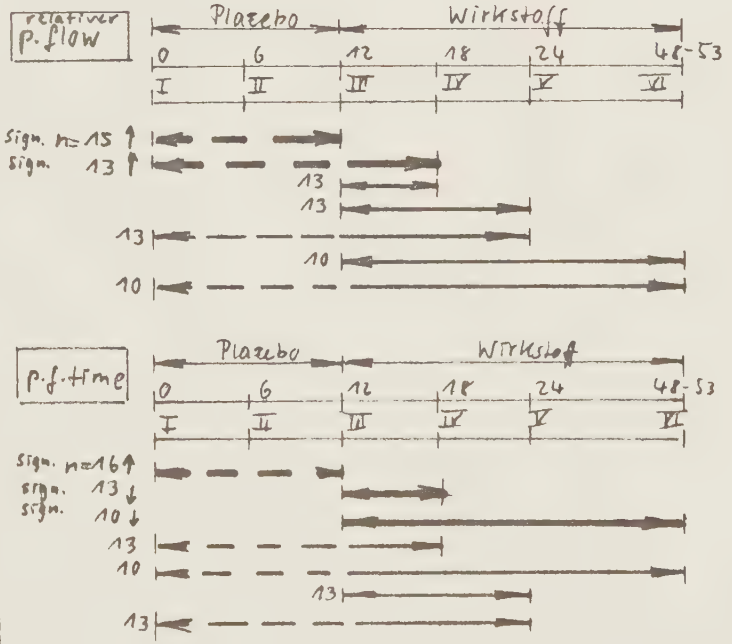
Gruppe A15

n < 10

Gruppe B5 (≙ B3 und B4)



Gruppe B9



Gruppe B15

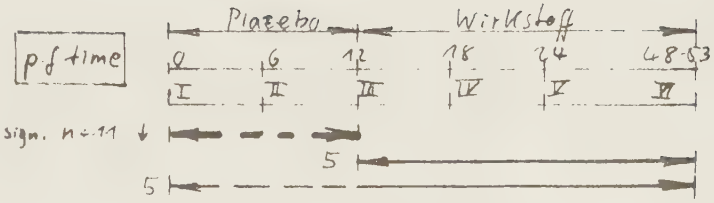
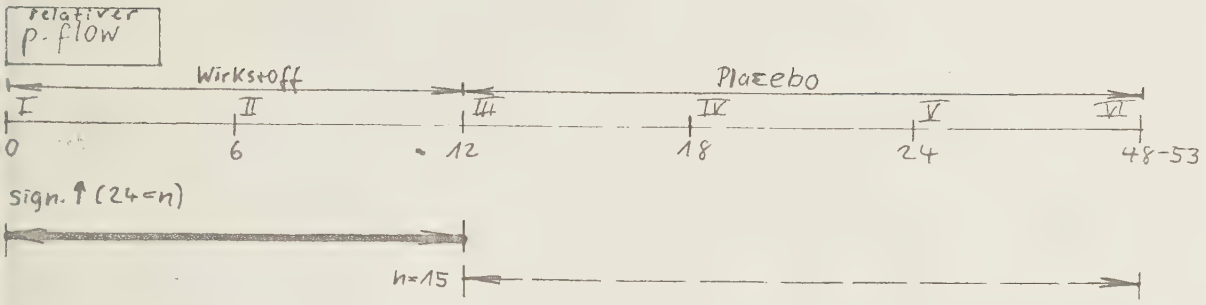


Abb. 7/Anhang

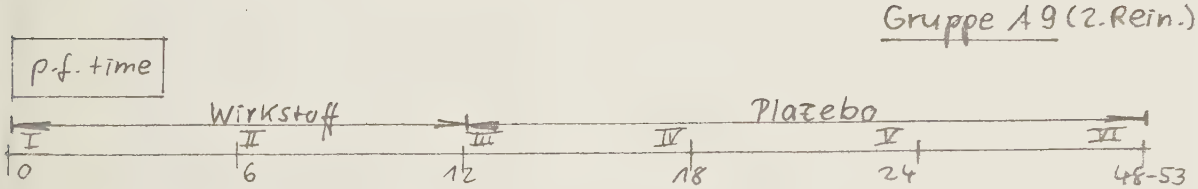
A 2

Gruppe A 7 (ungerein)



Gruppe A 8 (1. Rein.)

Gruppe A 9 (2. Rein.)



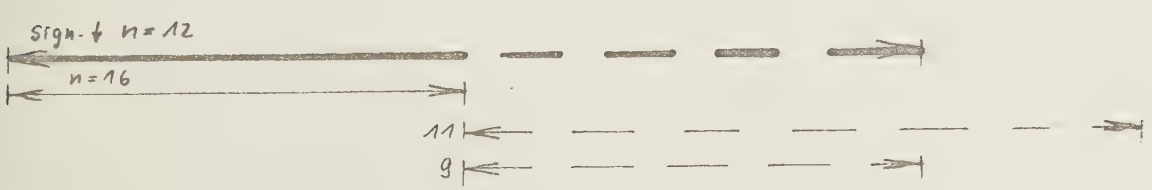


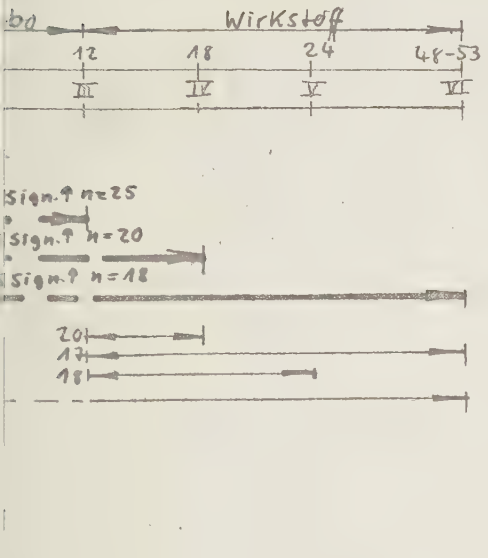
Abb. 8 / Anhang

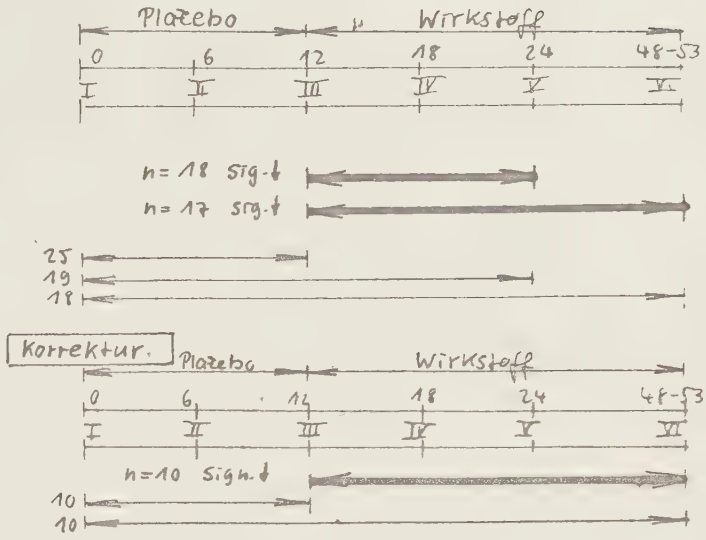
relativer peak flow

B2

peak flow time

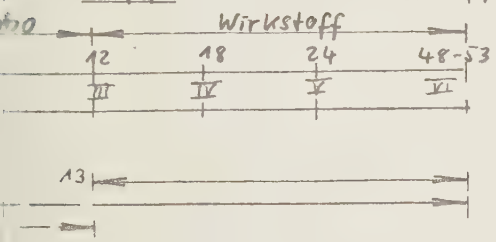
Gruppe B7 (ungereinigt)





Gruppe B8 (1. Reinigung)

rel.p.f.

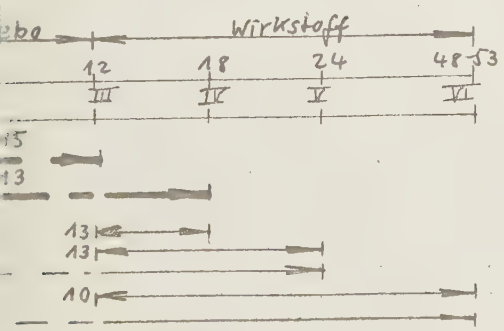


p.f.time

Keine Signifikanz

Gruppe B9 (2. Reinigung)

rel.p.f.



p.f.time

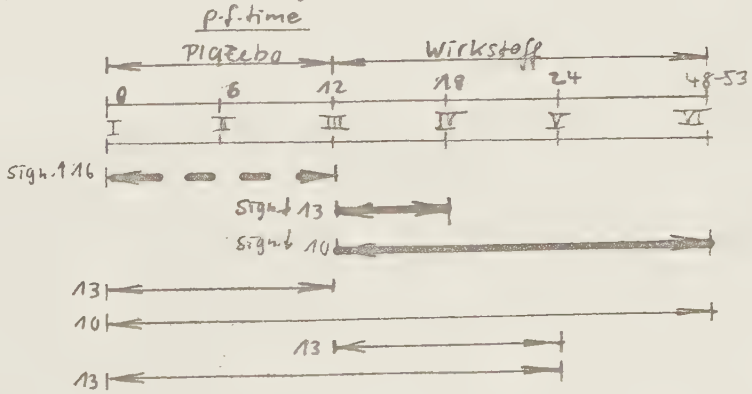
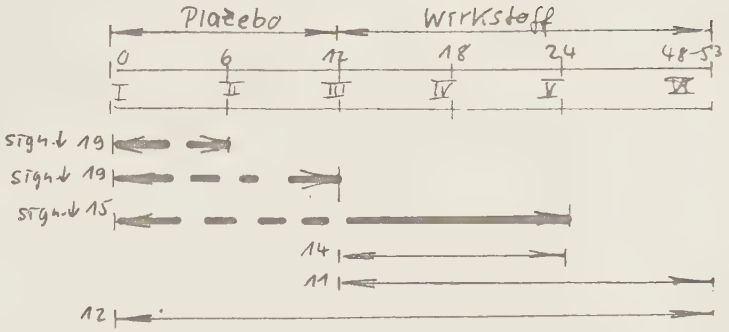


Abb. 9/Anhang

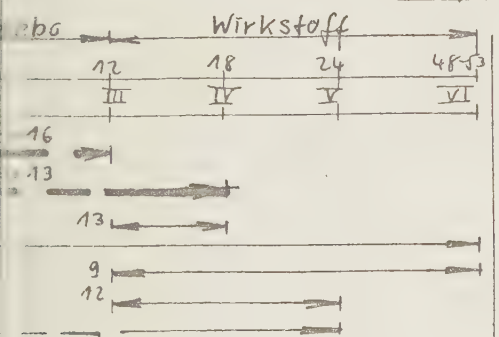
relativer peakflow | B 3 | peak flow time

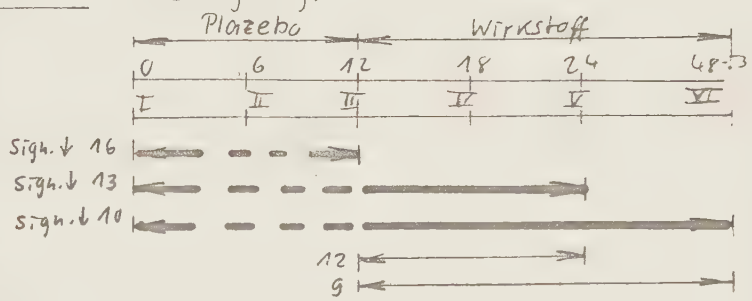
Gruppe B 13 (ungereinigt)

nifikanz



Gruppe B 14 (1. Reinigung)





Gruppe B 15 (2. Reinigung)

Signifikanz

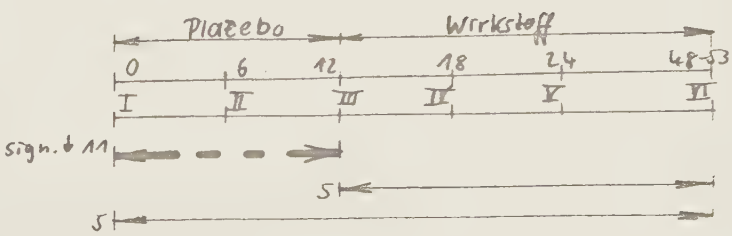
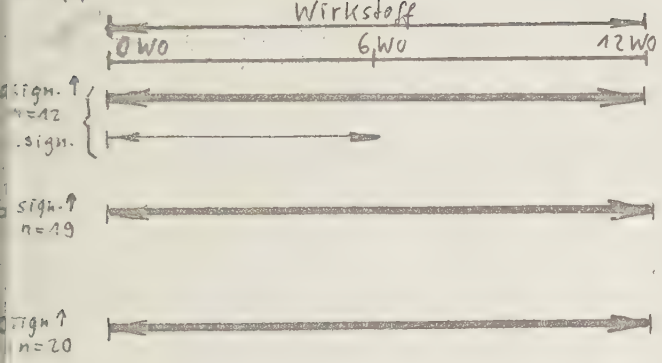


Abb. 10/Anhang

A + B | peak flow time | rechts

Wirkstoff

Gruppe AB 10 (5")

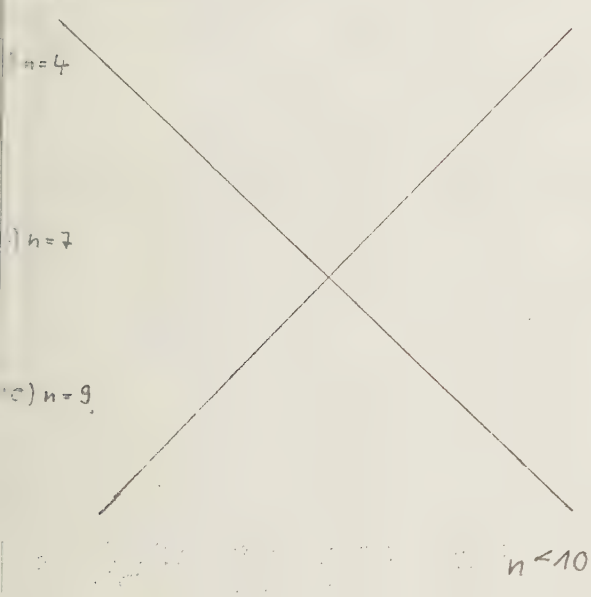


Plazebo

Gruppe AB 10 (5")

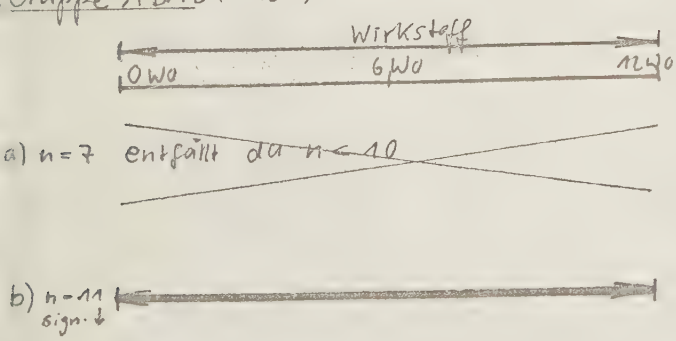
keine Signifikanz

Gruppe AB 11 (20")



Gruppe AB 11 (20")

Gruppe AB 12 (>40")



c) n. vorh.

Gruppe AB 12 (>40")

~~a) entfällt, da n<10~~

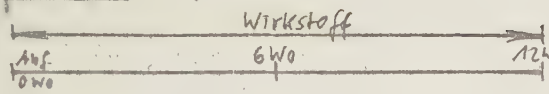
b) und c) keine Signifikanz

Abb. 11/Anhang

A+B | peakflow time | links

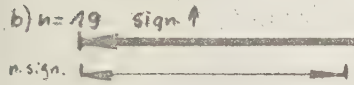
Wirkstoff

Gruppe AB13 (5")



a) n=10 n.sign.

b) n=19 sign ↑



c) entfällt

Gruppe AB14 (20")

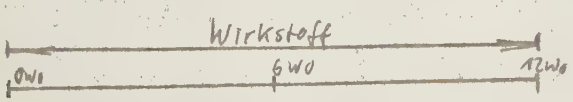
a) n=4

b) n=7

c) entfällt

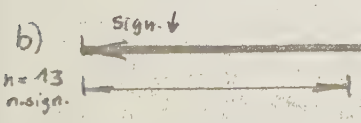
n < 10

Gruppe AB15 (>40")



~~a) n=8, entfällt n<10~~

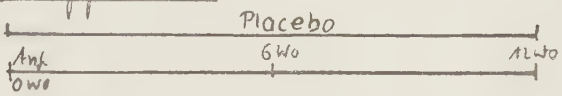
b) sign. ↓



c) nicht vorhanden

Placebo

Gruppe AB13 (5")



n. sign.

Gruppe AB14 (20")

n < 10

Gruppe AB15 (>40")

~~a) n<10 (n=8)~~

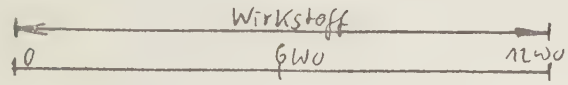
b) n. sign.

c) n. sign.

A+B | rel. peak flow | rechts

Wirkstoff | Plazebo

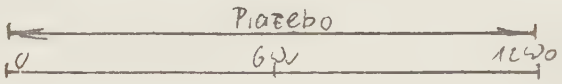
Gruppe AB 16 (1–2,9)



a) sign. ↑
n=16
n.sign.

b) n=27 n. sign.

c) nicht vorhanden

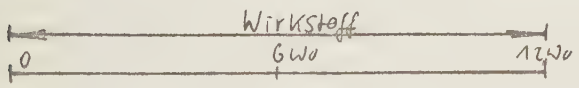


a) n. sign.

b) n. sign.

c) n. vorh.

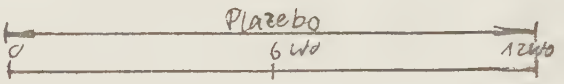
Gruppe AB 17 (>3,0)



~~a) n = 8, n < 10 entfällt~~

b) n. sign. n=15

c) n = 17 n. sign.



~~a) n < 10 entfällt~~

b) n. sign.

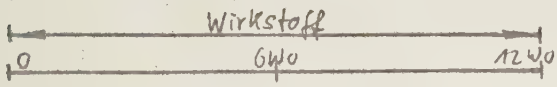
c) n. vorh.

Abb. 13/Anhang

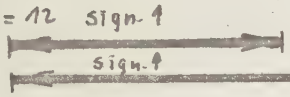
A+B | rel. peak flow | links

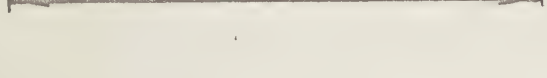
Wirkstoff	Plazebo

Gruppe AB 18 (1-2,9)



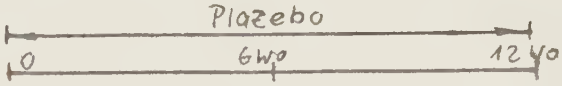
a) n=12 sign.↑





b) n=26

c) n=27

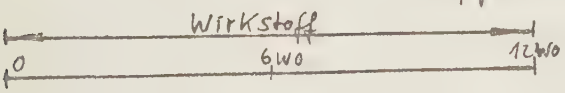


a) n. sign.

b) n. sign.

c) n. vorh.

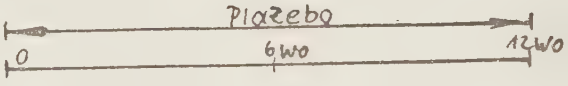
Gruppe AB 19 (>3,0)



a) ~~n=8, <10~~ entfällt

b) n=16 n. sign.

c) nicht vorh.



a) ~~n=8~~ entfällt

b) n. sign.

c) nicht vorh.

Abb. 14 / Anhang

A+B | absol peak flow | rechts

Wirkstoff	Plazebo
Gruppe AB 20	0–5,9 ml / min x 100 ml Gewebe
Wirkstoff 0 — 6 Wo — 12 Wo	Plazebo 0 — 6 Wo — 12 Wo
a) ~~entfällt~~ n = 9	a) n = 9 entfällt
b) n = 16 sign. ↑	b) n. sign.
c) n. vorh.	c) n. vorh.
Gruppe AB 21	6–11,9 ml / min x 100 ml Gewebe
Wirkstoff 0 — 6 Wo — 12 Wo	Plazebo 0 — 6 Wo — 12 Wo
a) n = 11 n. sign.	a) n. sign.
b) n = 17 n. sign.	b) n. sign.
c) n = 18 n. sign.	c) n. vorh.
Gruppe AB 22	> 12 ml / min x 100 ml Gewebe
Wirkstoff 0 — 6 Wo — 12 Wo	Plazebo 0 — 6 Wo — 12 Wo
~~a) n = 4 entfällt~~	~~a) entfällt~~
~~b) n = 8 entfällt~~	~~b) entfällt~~
c) n = 10 n. sign.	c) n. vorh.

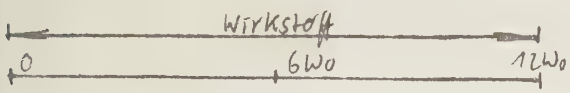
Abb. 15 / Anhang

A+B | absol. peak flow | links

Wirkstoff	Placebo

Gruppe AB 23

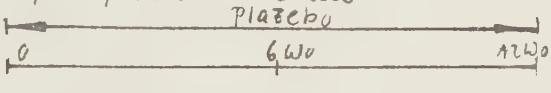
0 - 5,9 ml / min x 100 ml Gewebe



a) n = 8 entfällt

b) n = 14

c) n. vorh.



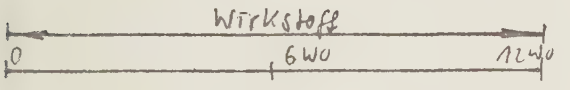
a) n = 8 entfällt

b) n = 14 sign.?

c) n. vorh.

Gruppe AB 24

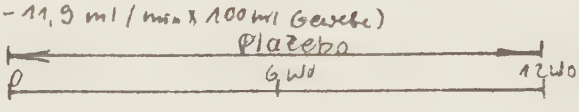
6 - 11,9 ml / min x 100 ml Gewebe



a) n = 7 entfällt

b) n = 17 n. sign.

c) n = 18 n. sign.



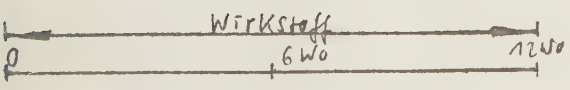
a) n = 7 entfällt

b) n. sign.

c) n. vorh.

Gruppe AB 25

>12 ml / min x 100 ml Gewebe

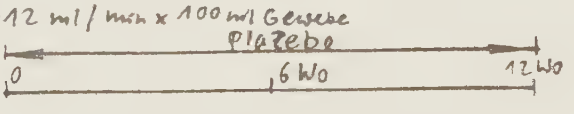


a) n = 4

b) n = 9 entfällt

c) n. vorh.

n < 10



a) n = 4

b) = 9 entfällt

c) n. vorh.

n < 10

. Abb. 16 / Anhang

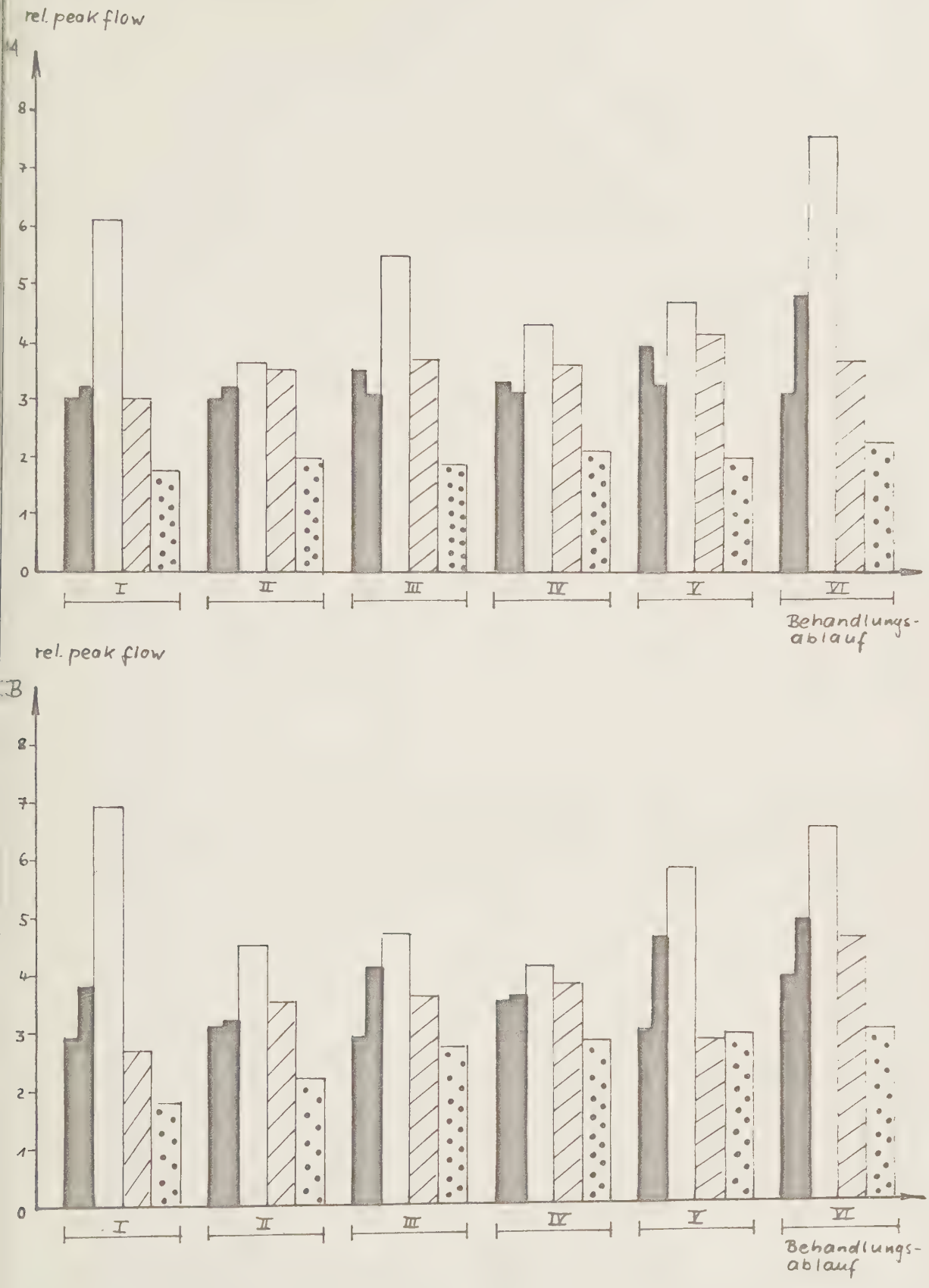
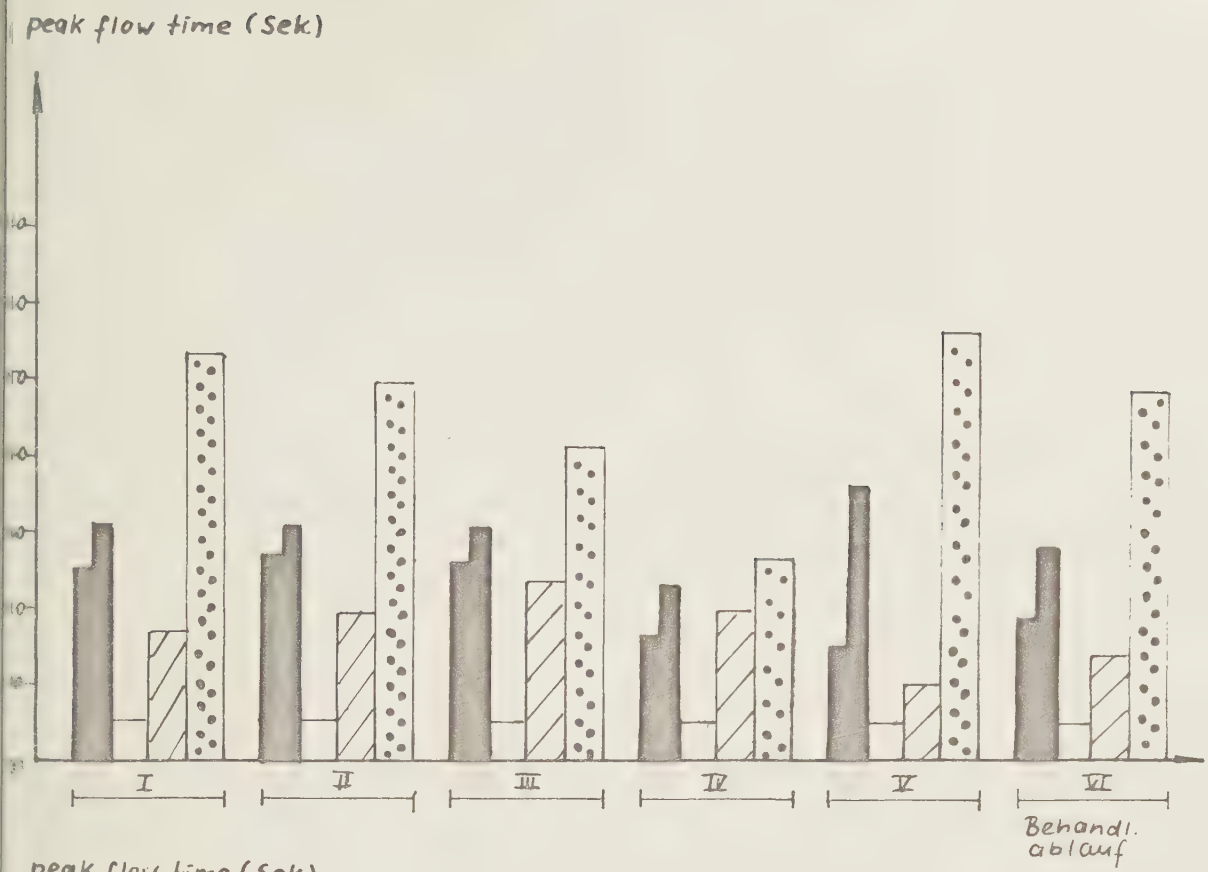


Abb: 16/1 Darstellung der Gruppen A1, A2 bzw. B1, B2 mit ihren
Anhang Untergruppen A3, A7, A13 bzw. B3, B7, B13.
Verlaufsbeurteilung über alle Behandlungsstadien I-VI.
Beurteilung des relativen peak flow.

Gruppe A rechts (1), links (2) bzw. B1, B2
Gruppe A3 bzw. B3
Gruppe A7 bzw. B7
Gruppe A13 bzw. B13



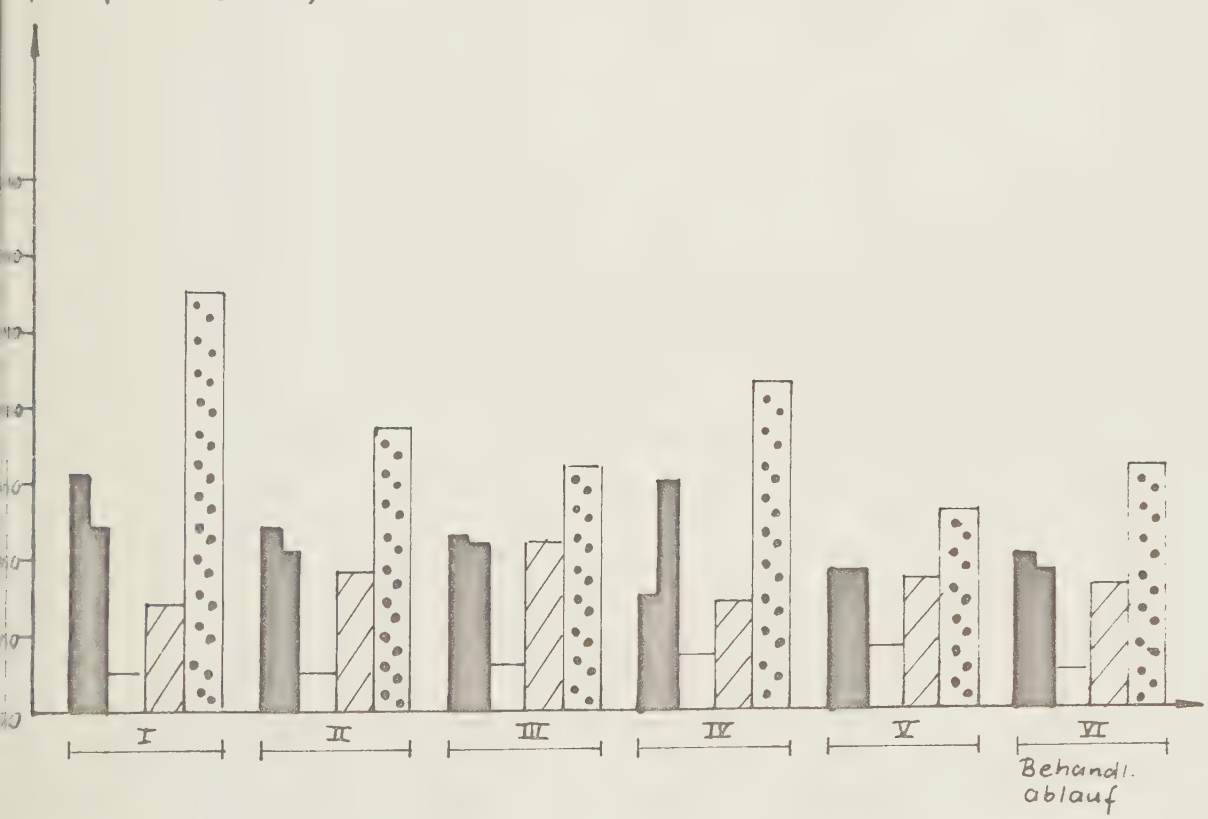


Abb.: 17/ Darstellung der Gruppen A1, A2 bzw. B1, B2 mit ihren
Anhang Untergruppen A3, A7, A13 bzw. B3, B7, B13.
Verlaufsbeurteilung über alle Behandlungsstadien I–VI.
Beurteilung der peak-flow time.

- Gruppe A1,2 bzw. B1,2
- Gruppe A3 bzw. B3
- Gruppe A7 bzw. B7
- Gruppe A13 bzw. B13.

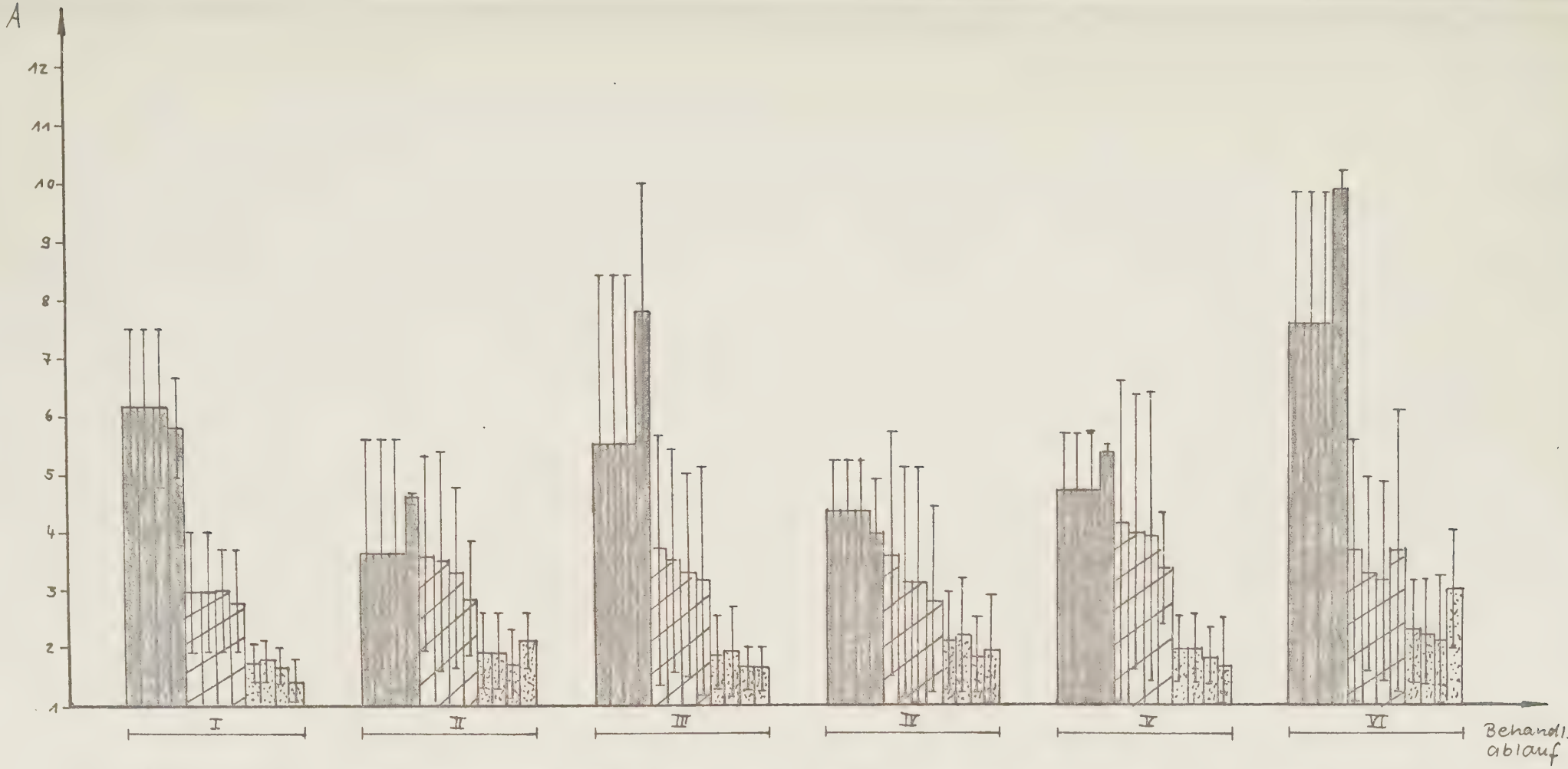


Abb.: 18 Darstellung der Untergruppen A3, A7, A13 mit ihren Reinigungen. Reinigung der Gruppe A3: A4 (1.R.), A5 (2.R.), A6 (3.R.); Reinigung der Gruppe A7: A8 (1.R.), A9 (2.R.), A10 (3.R.); Reinigung der Gruppe A13: A14 (1.R.), A15 (2.R.), A16 (3.R.). Verlaufsbeurteilung über alle Behandlungsstadien I - VI. Beurteilung des relativen peak-flow der Gruppe 1.

Gruppe A3 mit ihren Reinigungen A4, A5, A6
Gruppe A7 " " " " A8, A9, A10
Gruppe A13 " " " " A14, A15, A16

Abb.: 19 Darstellung der Untergruppen A3, A7, A13 mit ihren Reinigungen. Reinigung der Gruppe A3: A4 (1.R.), A5 (2.R.), A6 (3.R.); Reinigung der Gruppe A7: A8 (1.R), A9 (2.R.), A10 (3.R.); Reinigung der Gruppe A13: A14 (1.R.), A15 (2.R.), A16 (3.R.). Verlaufsbeurteilung über alle Behandlungsstadien I - VI. Beurteilung der peak-flow-time der Gruppe A.

Gruppe A3 mit ihren Reinigungen A4, A5, A6.
Gruppe A7 " " " " A8, A9, A10.
Gruppe A13 " " " " A14, A15, A16.

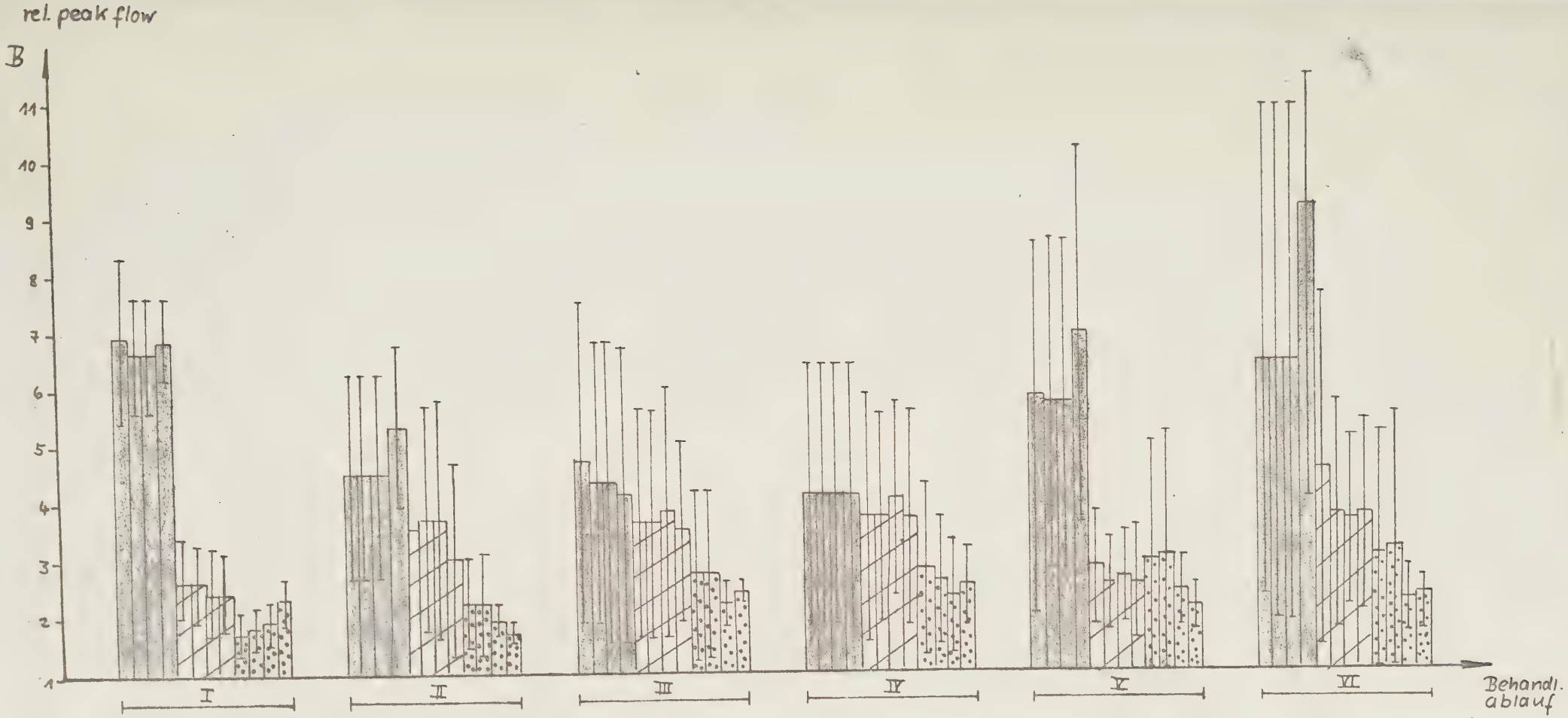


Abb. 20 Darstellung der Untergruppen B3, B7, B13 mit ihren Reinigungen. Reinigung der Gruppe B3: B4 (1.R.), B5 (2.R.), B6 (3.R.). Reinigung der Gruppe B7: B8 (1.R.), B9 (2.R.), B10 (3.R.); Reinigung der Gruppe B13: B14 (1.R.), B15 (2.R.), B16 (3.R.). Verlaufsbeurteilung über alle Behandlungsstadien I-VI. Beurteilung des relativen peak flow Gruppe B.

Gruppe B3 mit ihren Reinigungen B4, B5, B6
Gruppe B7 " " " " B8, B9, B10
Gruppe B13 " " " " B14, B15, B16.

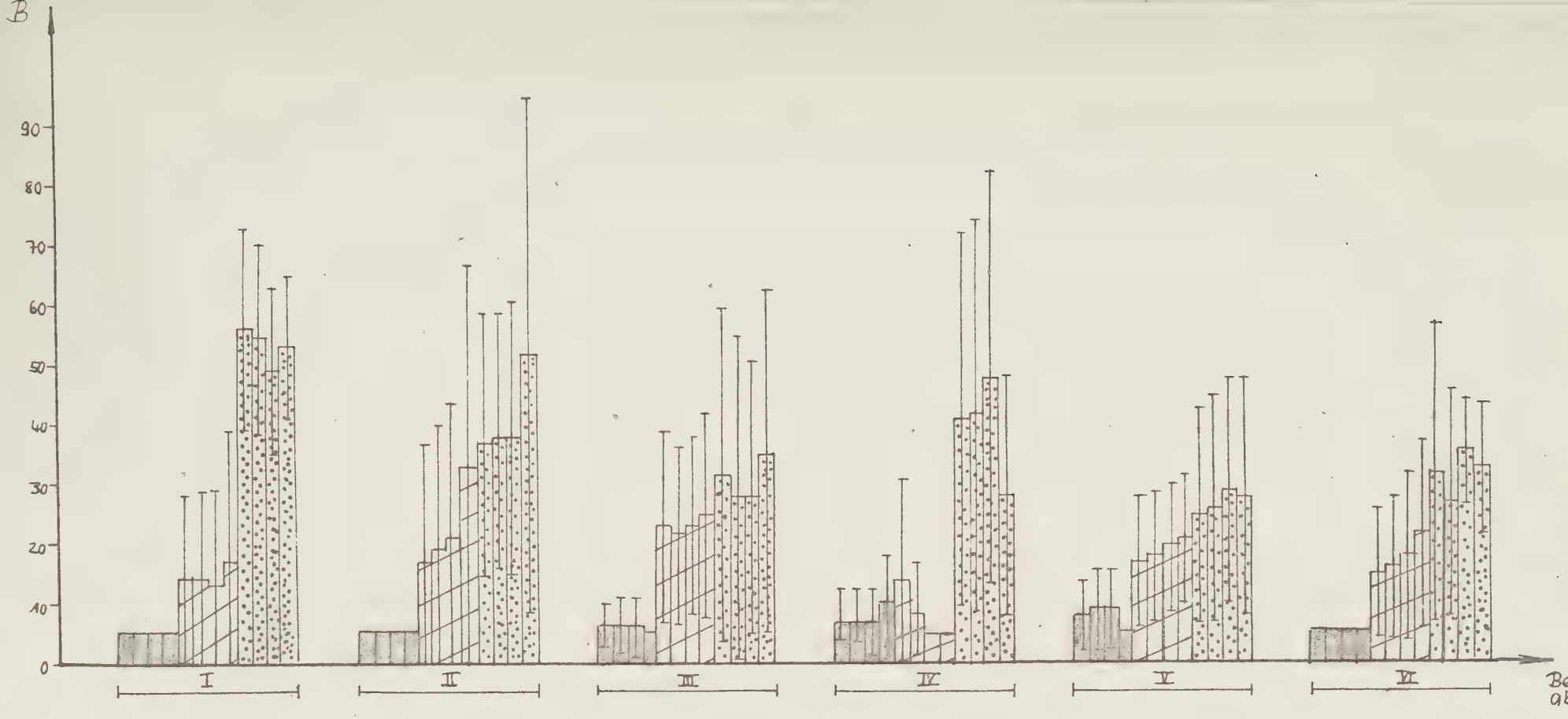
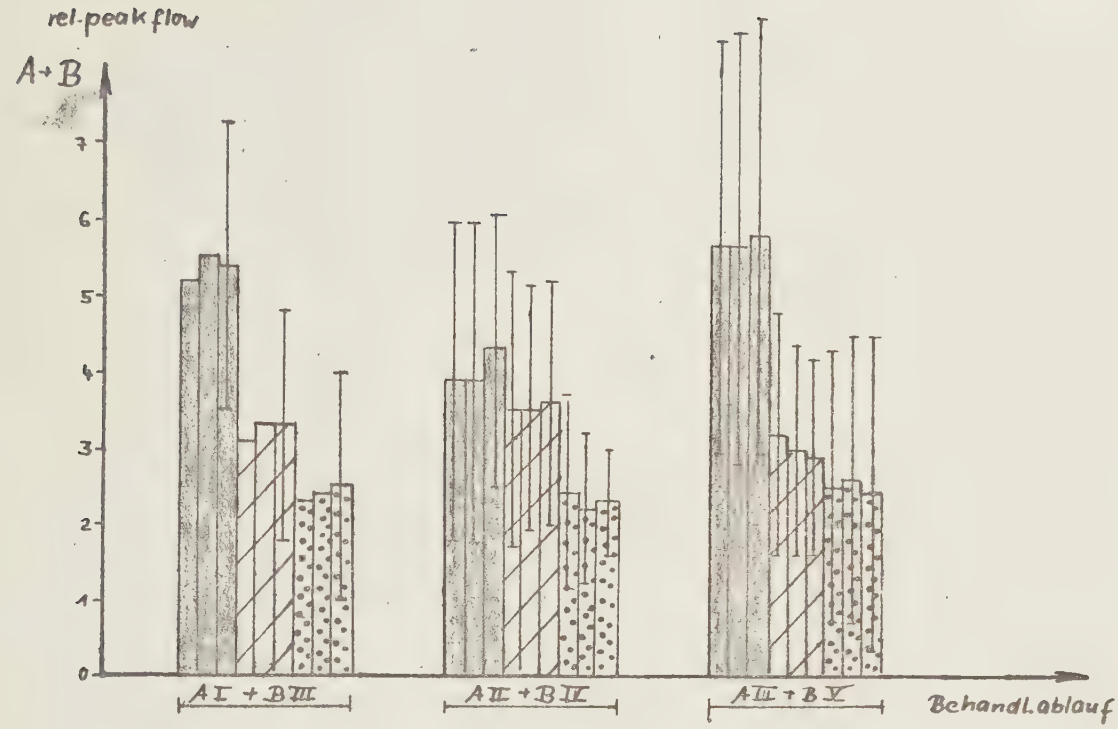


Abb. 21: Darstellung der Untergruppen B3, B7, B13 mit ihren Reinigungen. Reinigung der Gruppe B3: B4 (1.R.), B5 (2.R.), B6 (3.R.). Reinigung der Gruppe B7: B8 (1.R.), B9 (2.R.), B10 (3.R.); Reinigung der Gruppe B13: B14 (1.R.), B15 (2.R.), B16 (3.R.). Verlaufsbeurteilung über alle Behandlungsstadien I-VI.
Beurteilung der peak flow time der Gruppe B.

Gruppe B3 mit ihren Reinigungen B4, B5, B6.
Gruppe B7 " " " " B8, B9, B10.
Gruppe B13 " " " " B14, B15, B16.



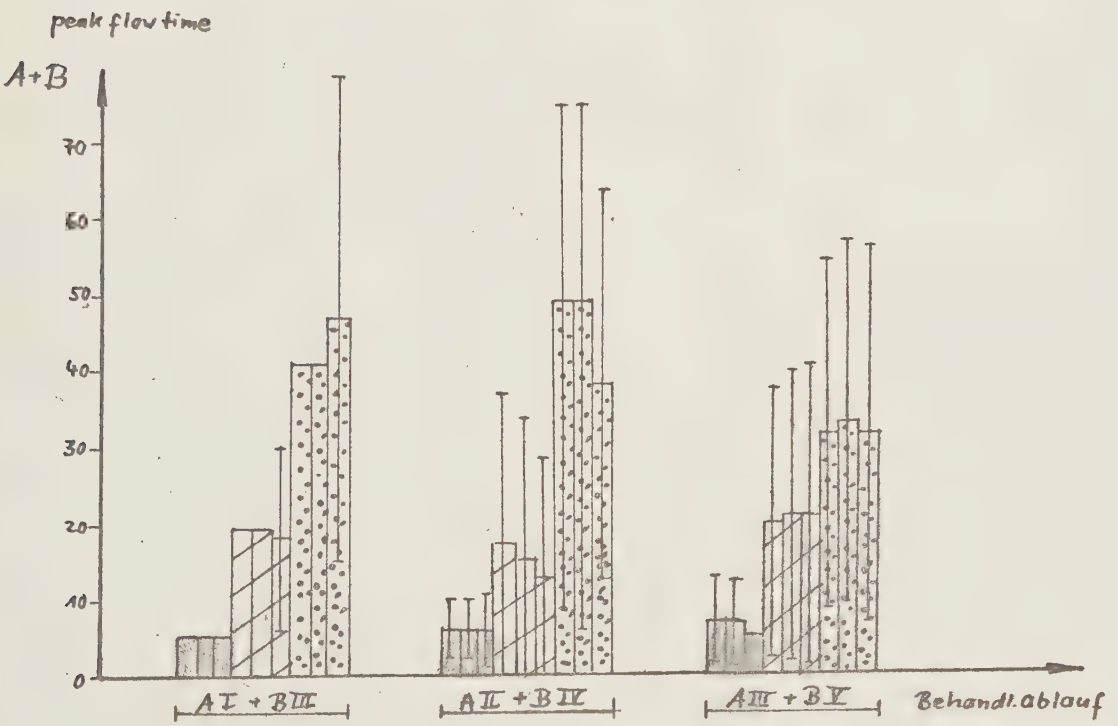
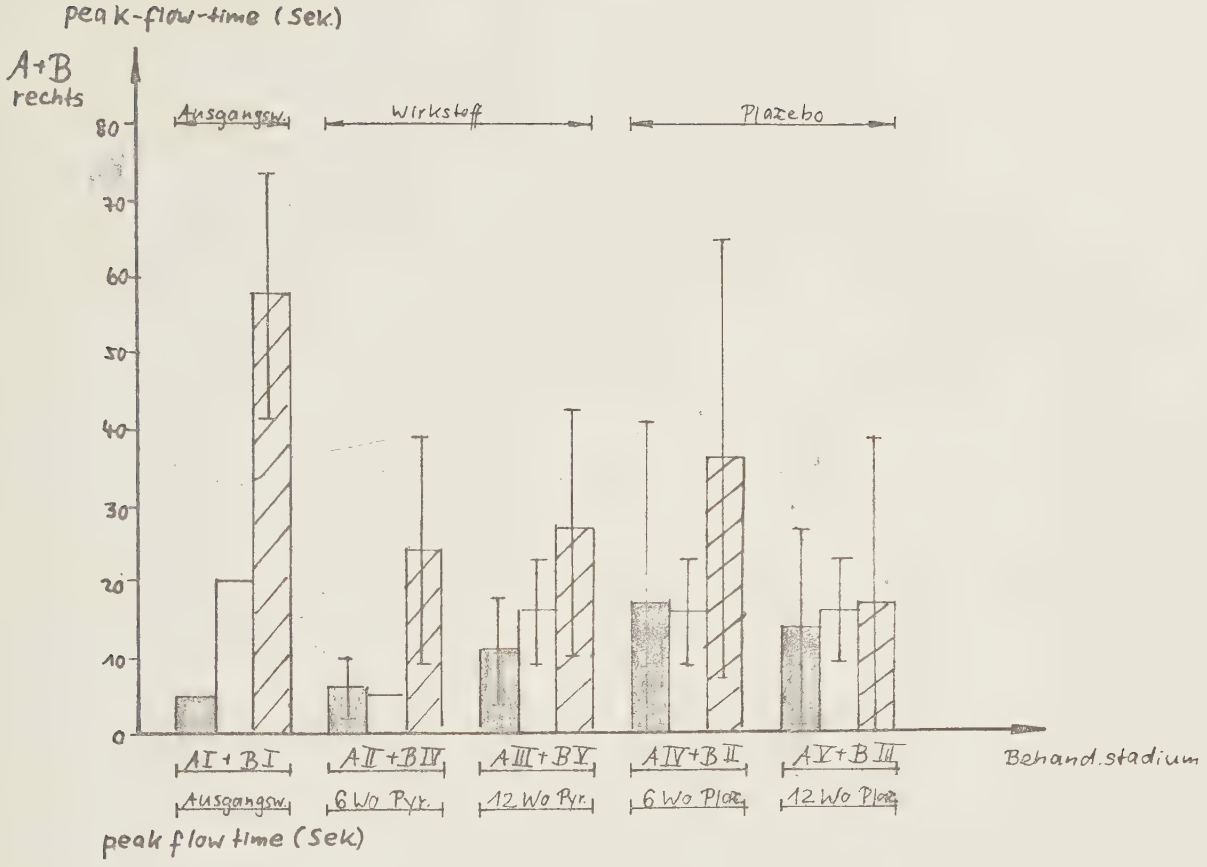


Abb: 22 Darstellung der Therapiephase der Gruppe A+B.
Anhang Zusammenfassung der Werte der Gruppe A (Anfangswerte I, 1. Zw. US II, Ther. W. III) mit den Werten der Gruppe B (Ther. W. III, 2. Zw. US IV, 1/2 J. Th. V).
Darstellung der Gruppen AB 1, AB 4, AB 7 mit ihren Reinigungen. Verlaufbeurteilung der Therapiephase i.b.a. rel. peak flow und peak flow time.

Gruppe AB 1 (beinhaltet 2. Rein.) mit Reinigung AB2 (1.R), AB3 (3.R.)
Gruppe AB 4 (" ") mit Reinigung AB5 ("), AB6 (")
Gruppe AB 7 (" ") mit Reinigung AB8 ("), AB9 (").



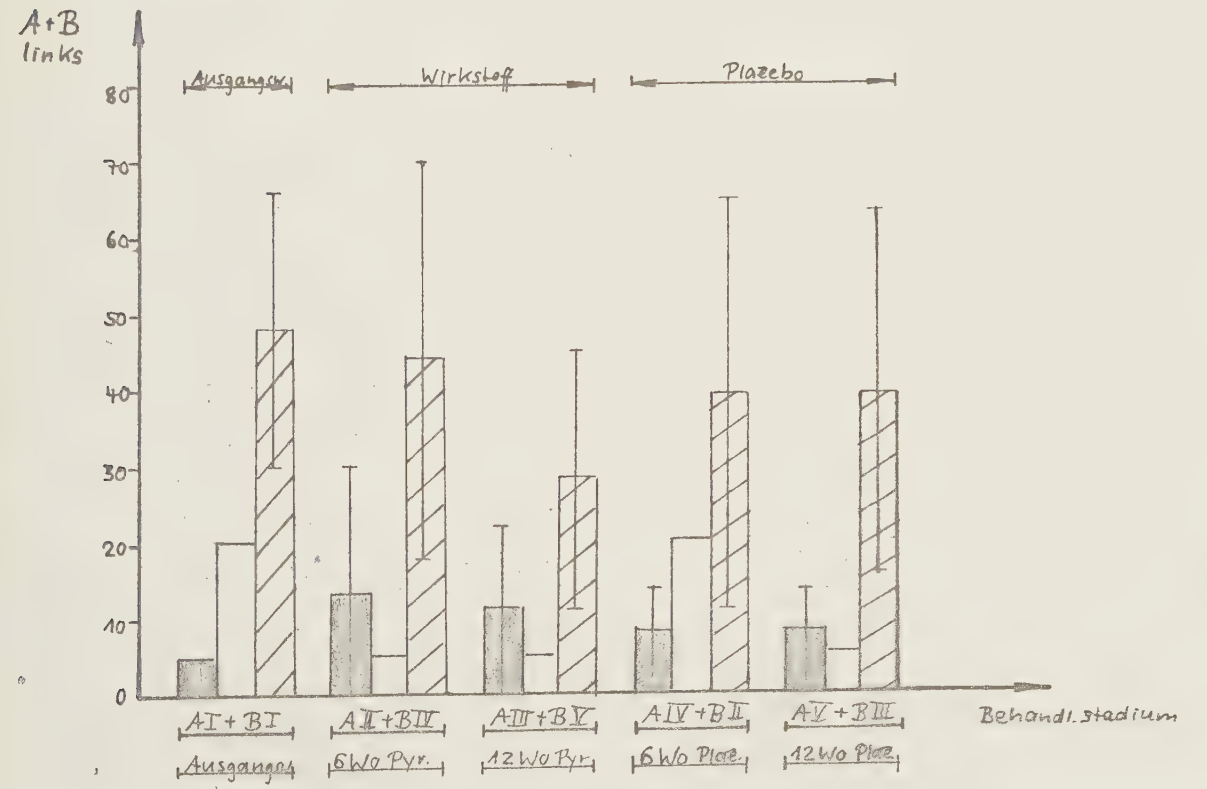
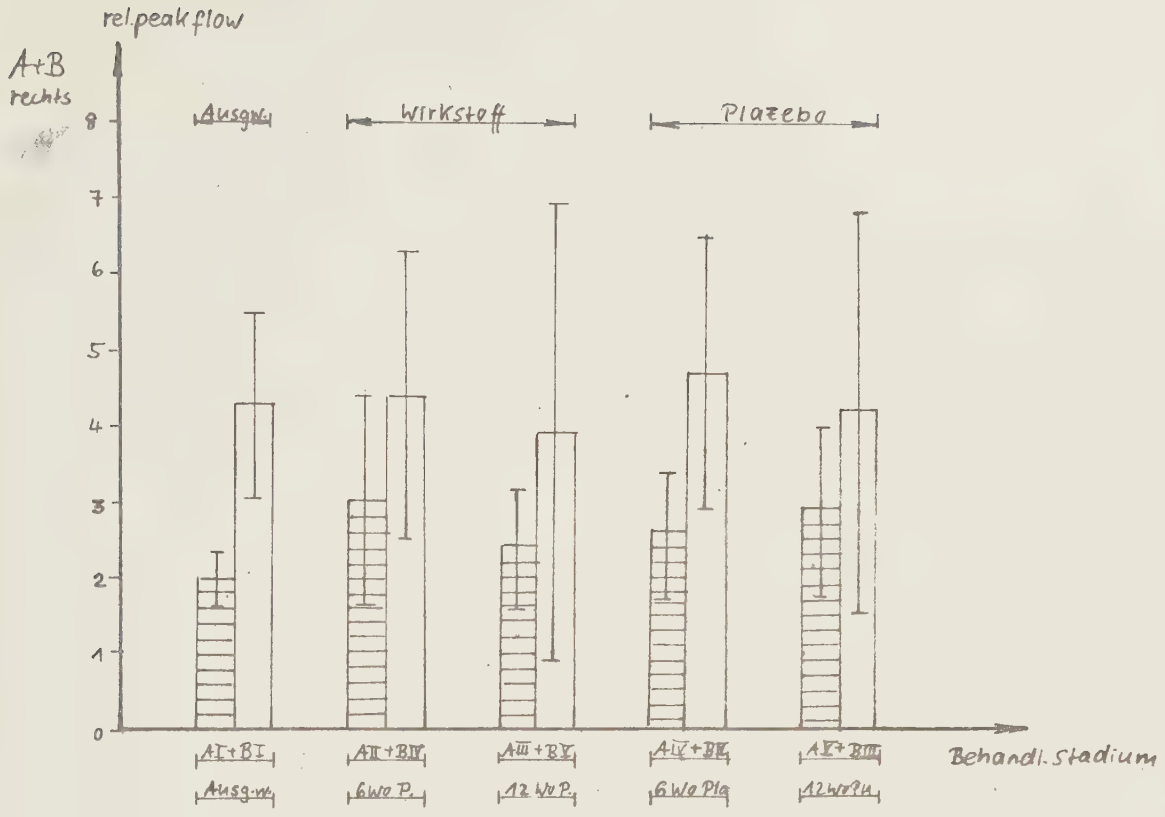


Abb.: 23 / Anhang Darstellung des Parameters „peak flow time" geordnet nach Größe der Ausgangswerte (5", 20", >40") während der Behandlung mit Pyridinolkarbamat und mit Plazebo: Zusammenfassung der Gruppe A und B.

Gruppe AB 10 (5" Anfangszeit), AB 13
Gruppe AB 11 (20" Anfangszeit), AB 14
Gruppe AB 12 (>40" Anfangszeit), AB 15

rechts — links



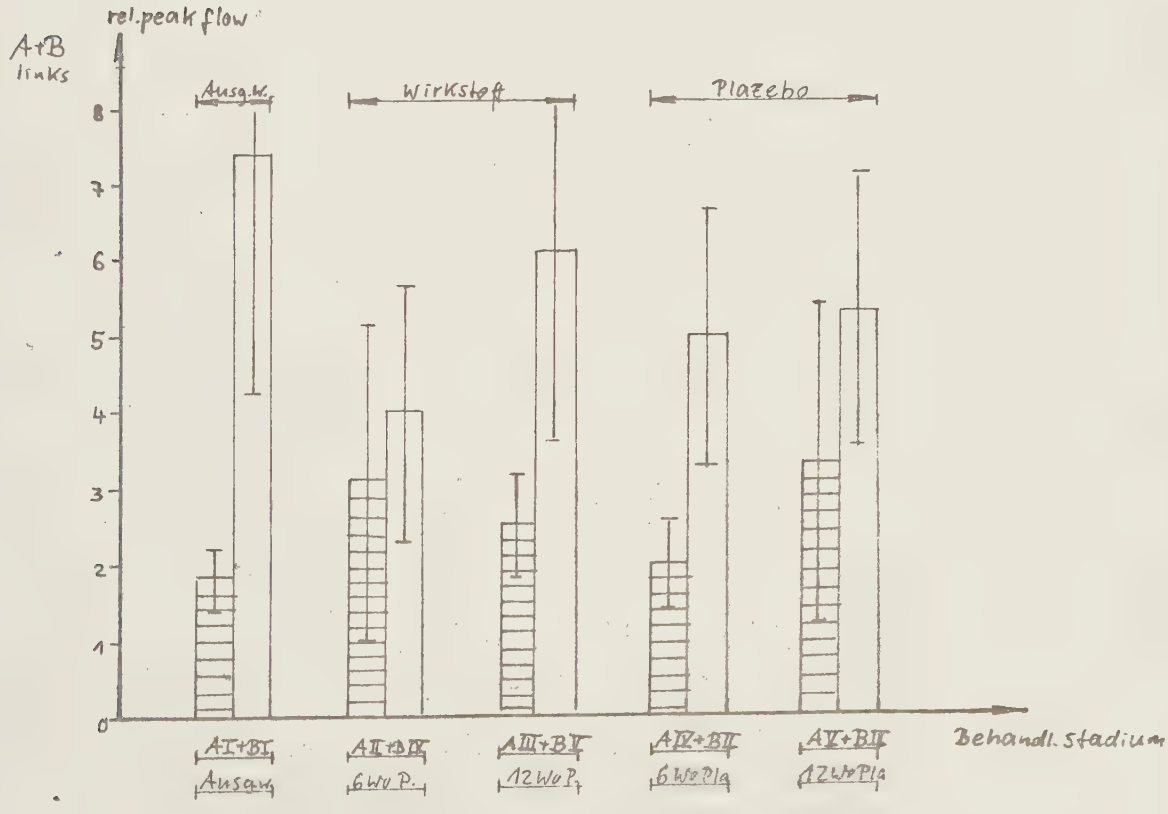


Abb. 24: Darstellung des Parameters „relativer peak flow" geordnet nach Größe der Ausgangswerte (1,0–2,9; > 3,0) während der Behandlung mit Pyridinolkarbamat und mit Placebo. Zusammenfassung der Gruppe A und B.

Gruppe AB 16 (1,0–2,9 Anfangswert), AB 18
Gruppe AB 17 (> 3,0 Anfangswert), AB 19
rechts
links

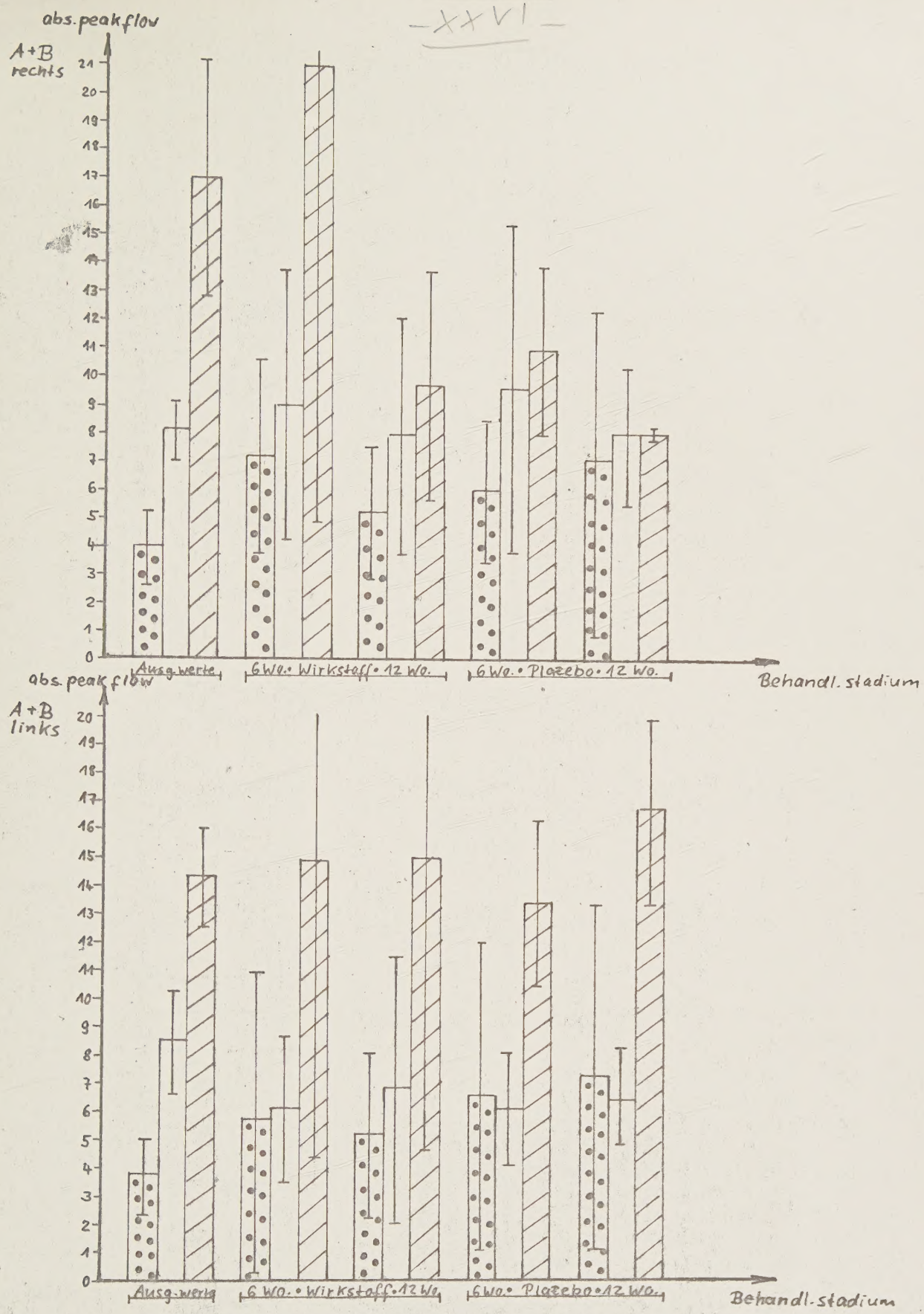


Abb.: 25 / Anhang Darstellung des Parameters • absoluter peak flow • geordnet nach Größe der Ausgangswerte [(0-5,9 ml/min. x 100 ml Gewebe), (6,0-11,9 ml/min. x 100 ml Gewebe), (>12,0 ml/min. x 100 ml Gewebe)]. während der Behandlung mit Pyridinolkarbamat und Plazebo. Zusammenfassung der Gruppe A und B: AI + BI; AII + BIV; AIII + BV; AIV + BII; AV + BIII).

Gruppe AB 20 (0-5,9 ml/min x 100 ml Gewebe), AB 23
Gruppe AB 21 (6,0-11,9 ml/min x 100 ml Gewebe), AB 24
Gruppe AB 22 (>12,0 ml/min x 100 ml Gewebe), AB 25

rechts links